Postverlagsort Würzburg 2

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

BEGRÜNDET VON A. BERLINER UND C. THESING

UNTER BESONDERER MITWIRKUNG VON
ERICH v. HOLST

HERAUSGEGEBEN VON
ERNST LAMLA

BEIRAT:
J. BARTELS · E. BEDERKE · H. BROCKMANN · P. TEN BRUGGENCATE · C. W. CORRENS · H. J. DEUTICKE
H. v. FICKER · R. GRAMMEL · O. HAHN · R. HARDER · M. HARTMANN · W. HEISENBERG · K. HENKE †
A. KUHN · M. v. LAUE · H. MARTIUS · R. W. POHL

ORGAN DER MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN
ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

43. JAHRGANG | HEFT 21 (ERSTES NOVEMBERHEFT) | 1956

INHALT

Seite

AUFSÄTZE

50 Jahre Nernstscher Wärmesatz. Von R. Haase und W. Jost . . . 481
Pharmakologische Kriterien für die Prüfung von Krebs-Chemotherapeutika. Von H. Druckrey . . . 486

KURZE ORIGINALMITTEILUNGEN

Berücksichtigung der systematischen Fehler bei den Fehlerangaben von Meßgrößen. Von H. Weyerer . . . 492
Zur Frage der Elektronenemission von Katalysatoren. Von H. Nassenstein und R. Menold . . . 492
A New Electronic Concept of the Aromatic Bond. Von L. Singh . . . 493
Plastisches Verhalten von Nickelkristallen unter Magnetisierung. Von H. Blank . . . 494
Eine Reihe von neuen Verbindungen mit apatitartiger Struktur. Von H. Wondratschek und L. Merker . . . 494
Über die Entstehung des Hoch-Cristobalits in Rōseki-Schamotte. Von M. Ōmure, S. Ookawara und S. Iwai . . . 495
Diskrete Titanoxydphasen im Zusammensetzungsbereich $TiO_{1,75}$—$TiO_{1,99}$. Von St. Andersson und A. Magnéli . . . 495
Identity of Nocerite and Fluoborite. Von C. Brisi und W. Eitel . . . 496
Über die Stabilität der S—O—S-Bindung in Polyschwefelsäurederivaten. Von R. Appel, G. Voigt und E. H. Sadek . . . 496
Über ein einfaches Darstellungsverfahren von Phenolphthaleindibutyrat. Von A. Purr . . . 497
Organic Sulphur Groups in High Sulphur Assam Coal. Von M. M. Roy . . . 497
Oxidation of Assam Coal with Oxygen under Pressure. Von M. M. Roy . . . 497
Hefecarboxylase und die Bildung von Phenylacetylcarbinol. Von O. Hanč und B. Kakáč . . . 498

(Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses auf der 2. Umschlagseite)

RÖNTGEN-FEINSTRUKTURUNTERSUCHUNGEN
UND RÖNTGEN-SPEKTRALANALYSE
mit
MÜLLER MIKRO 91
MÜLLER MIKRO 101
MÜLLER MIKRO 111
und
PHILIPS DIFFRAKTOMETER

C.H.F. MÜLLER
AKTIENGESELLSCHAFT
RÖNTGENWERK · HAMBURG

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Begründet 1913 von *A. Berliner* und *C. Thesing*. 1934/35 herausgegeben von *H. Matthee*, 1936—1944 herausgegeben von *F. Süffert*, 1945—1949 herausgegeben von *A. Eucken*.

Beilage: „Mitteilungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte".

Bildet die Fortsetzung der „Naturwissenschaftlichen Rundschau", begründet 1886 und bis 1912 (Jahrgang 27) herausgegeben von *J. Bernstein, V. Meyer, B. Schwalbe, W. Sklarek* u. a. Braunschweig, F. Vieweg & Sohn.

Organ der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte und Organ der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften (bis 1948 Organ der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft).

Die **„Naturwissenschaften"** erscheinen zweimal monatlich. Bestellungen nimmt jede Buchhandlung, in den Westzonen auch jedes Postamt entgegen. Preis vierteljährlich 15.— DM, für das einzelne Heft 3.— DM, zuzüglich Postgebühren. Die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte erhalten die Zeitschrift im Abonnement mit einem Nachlaß von 20%. Für Studierende der Naturwissenschaften ermäßigt sich der Bezugspreis auf vierteljährlich 11.25 DM zuzüglich Zustellgebühren. Lieferung läuft weiter, wenn nicht vier Wochen vor Quartalschluß abbestellt wird. Der Bezugspreis ist im voraus zahlbar.

Nachdruck: Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskripts und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Sonderdrucke: Den Verfassern von Originalbeiträgen und Kurzen Originalmitteilungen stehen 75 Exemplare kostenfrei zur Verfügung.

Anzeigen werden von der Anzeigenabteilung des Verlages (Berlin W 35, Reichpietschufer 20 [Britischer Sektor], Tel. 249251) angenommen. Die Preise wolle man unter Angabe der Größe und des Platzes erfragen.

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses von der 1. Umschlagseite

Ein weiterer Beitrag zum biologischen Eiweißwert einzelliger Süßwasser-Algen und von jungem Spinat. (Zugleich ein Beitrag zur alimentären Lebernekrose der Ratte.) Von H. Fink und E. Herold 498
Zusammensetzung der Ribonucleinsäure der Retikulozyten. Von G. Rost 499
Antimetabolitische Hemmung der intraperitonealen Proliferation von Asciteskrebszellen unter anabiotischen Bedingungen. Von F. Windisch, W. Heumann und H. Kerner 499
Fehlen einer carcinogenen Wirkung von Methylorange an Ratten. Von H. A. Nieper, P. Danneberg und H. W. Lo . . . 500
Vergleich der UV-Absorptionsspektra normaler und silikotischer Blutsera. Von E. Arató-Sugár 500
Mitotische Spindelfasern bei Paramecium bursaria. Von V. Schwartz 501
Nachweis von Lichtsinnesorganen bei Seeigeln durch deren Bedeckungsreaktion. Von G. Scheer 501
Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen. Von H.-M. Zippelius und W. M. Schleidt 502
Zum Nachweis der Oxydationsempfindlichkeit von Cholesterin und Isocholesterin. Von H. Janecke und G. Senft . . . 502
Über die Messung der Vermehrungsatmung von Mycobacterien. Von H. Iwainsky und W. Käppler 503
Die Wirkung verschiedener diurnaler Licht-Dunkel-Relationen auf die Saisonformenbildung von Araschnia levana. Von H. J. Müller 503

BESPRECHUNGEN

C. Störmer, The Polar Aurora. (Ref.: J. Bartels) 504
Berichtigung 504

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

43. Jahrgang Heft 21 (Erstes Novemberheft) 1956

50 Jahre NERNSTscher Wärmesatz

Von R. HAASE, Aachen, und W. JOST, Göttingen

1. Einleitung

Im Jahre 1906 veröffentlichte NERNST eine Arbeit [6a] unter dem Titel „Über die Berechnung chemischer Gleichgewichte aus thermischen Messungen" und kurz darauf eine weitere Abhandlung [6b] mit der Überschrift „Über die Beziehung zwischen Wärmeentwicklung und maximaler Arbeit bei kondensierten Systemen". Schon die Überschriften kennzeichnen deutlich die Problemstellung, die in moderner Formulierung lauten würde: Berechnung von Gleichgewichten aus kalorimetrischen Daten und Zusammenhang zwischen der Änderung der Freien Energie (bzw. Freien Enthalpie) und der Änderung der Inneren Energie (bzw. Enthalpie) bei isothermen Prozessen in kondensierten Phasen.

Um die Fragestellung genauer formulieren zu können, betrachten wir einen isothermen Vorgang, z.B. die Umwandlung graues Zinn→weißes Zinn oberhalb 13° C, weißes Zinn→graues Zinn unterhalb 13° C, jeweils bei Atmosphärendruck, irgendeinen Verdampfungs-, Schmelz- oder Umwandlungsvorgang oder auch eine chemische Reaktion, wie z.B. die Knallgasverbrennung ($2\,H_2 + O_2 \rightarrow 2\,H_2O$). Die Zunahme irgendeiner Zustandsgröße bei diesem Vorgang wird durch das Zeichen Δ ausgedrückt. Es ist also z.B. ΔU die Zunahme der Inneren Energie. Wir wollen ferner der Bestimmtheit halber voraussetzen, daß sämtliche Phasen[1]) des Systems zu Beginn und am Ende nicht nur gleiche Temperatur, sondern auch denselben Druck und auch — soweit chemische Reaktionen in Mischphasen in Betracht kommen — praktisch dieselbe Zusammensetzung aufweisen[2]).

Bei von selbst ablaufenden Prozessen kann Arbeit gewonnen werden; deren Betrag erreicht bei reversibler Leitung des Vorgangs ein Maximum, das bei konstantem Druck „maximale Nutzarbeit" A genannt wird[3]) (worin die für die Volumenänderung aufzuwendende oder zu gewinnende Arbeit nicht mitgerechnet ist). Diese maximale Nutzarbeit ist gleich der Abnahme der „Freie Enthalpie" genannten thermodynamischen Funktion G[4]):

$$A \equiv -\Delta G. \tag{1}$$

Herrscht in einem System Gleichgewicht, treten also von selbst keine Veränderungen auf (auch nicht nach beliebig langer Zeit), so kann auch keine Arbeit gewonnen werden, und wegen (1) ist dann:

$$\Delta G = 0. \tag{2}$$

Falls man also diese Funktion G kennt, kann man das für die chemische (auch technische) Praxis wichtige Gleichgewicht aus der Bedingung (2) berechnen.

G, als Arbeitsgröße, ist häufig gar nicht leicht experimentell zu bestimmen, während kalorische Messungen wie die der spezifischen Wärme (speziell bei konstantem Druck), der Inneren Energie U oder der „Enthalpie" H relativ leicht auszuführen sind[5]). Es ist daher ein altes Problem, G und damit die Gleichgewichtsgrößen aus kalorischen Größen zu bestimmen.

Dieses Problem ist allgemein durch den NERNSTschen Wärmesatz gelöst worden. Es hätte auch durch die allgemeine Quantentheorie seine Lösung finden können; aber bemerkenswerterweise war es 1906, sechs Jahre nach der Entdeckung der Quantentheorie durch PLANCK, auf diesem Wege noch nicht gelöst.

Als Ausgangspunkt für unsere Fragestellung liefert die klassische Thermodynamik folgende Relation für isotherme Prozesse:

$$\Delta G = \Delta H - T\,\Delta S, \tag{3}$$

worin T die absolute Temperatur bedeutet und außer den uns bereits bekannten Funktionen G und H jetzt auch noch die „Entropie" S auftritt[6]). Die Entropieänderung bei einem isothermen Vorgang ist definiert durch die Beziehung:

$$\Delta S \equiv \frac{Q_{\text{rev}}}{T}, \tag{4}$$

wobei Q_{rev} die bei *reversibler* Leitung des Prozesses dem System zugeführte Wärme ist (Q_{rev} ist also im allgemeinen verschieden von ΔH!).

Wir brauchen die Entropie nicht explizit in unsere Rechnungen einzuführen; denn die Thermodynamik zeigt, daß ΔS gleich dem negativen Temperaturkoeffizienten der Änderung der Freien Enthalpie bei konstantem Druck P ist:

$$\Delta S = -\left(\frac{\partial(\Delta G)}{\partial T}\right)_P. \tag{5}$$

Aus (3) und (5) folgt also:

$$\Delta H = \Delta G - T\left(\frac{\partial(\Delta G)}{\partial T}\right)_P, \tag{6}$$

die sog. GIBBS-HELMHOLTZsche Gleichung. NERNST benutzte die Bezeichnungen A für $-\Delta G$ und Q für

[1]) „Phase" ist nach GIBBS ein homogener Bereich der Materie. Eis, Dampf und Wasser sind drei verschiedene Phasen der Verbindung H_2O.

[2]) Dies bedeutet, daß die sich umsetzenden Mengen der reagierenden Stoffe klein gegenüber den vorhandenen Gesamtmengen sind.

[3]) Wenn wir z.B. einem DANIELL-Element, das aus einer Zinkelektrode in Zinksulfatlösung und einer Kupferelektrode in Kupfersulfatlösung, beide getrennt durch eine poröse Tonzelle, aufgebaut ist und das eine EMK von rund 1 V aufweist, einen Strom von 1 Amp für 96500 sec entnehmen, so ist, Reversibilität vorausgesetzt, die Nutzarbeit $A \approx 1 \cdot 96\,500$ Wsec. Diese wäre dann gleich der maximalen Nutzarbeit für die Reaktion

$$^1/_2\,Zn + {}^1/_2\,CuSO_4\,(\text{gelöst}) = {}^1/_2\,Cu + {}^1/_2\,ZnSO_4\,(\text{gelöst}),$$

wobei noch die Konzentrationen der gelösten Stoffe, die Temperatur und der Druck zu spezifizieren wären.

[4]) Die Funktion G können wir uns durch (1) als Definitionsgleichung gegeben denken. Für das Folgende wird aber der Zusammenhang von G mit anderen thermodynamischen Größen benötigt. Der Gl. (3) entspricht die Definition für G:

$$G \equiv H - TS = U + PV - TS.$$

Der Beweis dafür, daß beide Definitionen gleichwertig sind, muß in Lehrbüchern der Thermodynamik nachgelesen werden.

[5]) Die Enthalpie H unterscheidet sich von der Inneren Energie U nur um den Ausdruck PV (P = Druck, V = Volumen des Systems): $H \equiv U + PV$. Die Größe $-\Delta H$ ist die bei isobarer Leitung des Vorgangs nach außen abgegebene Wärmemenge („Wärmetönung"), wenn *keine* Nutzarbeit geleistet wird.

[6]) Die Entropie ist zugleich ein Maß für die „molekulare Unordnung" des Systems. Es gibt eine davon ausgehende Entropiedefinition in der statistischen Mechanik. Diese nur in qualitativer Hinsicht einfacher erscheinende Definition führt uns aber hier nicht weiter.

$-\Delta H$, so daß bei ihm diese Gleichung lautete:

$$Q = A - T\frac{dA}{dT}, \tag{7}$$

wobei die Bedingung $P = \text{const}$ nicht explizit festgestellt wurde.

Außer Gl. (6) bzw. (7) gilt noch folgende thermodynamische Beziehung:

$$\left(\frac{\partial(\Delta H)}{\partial T}\right)_P = T\left(\frac{\partial(\Delta S)}{\partial T}\right)_P = \Delta C_P. \tag{8}$$

Hierin ist ΔC_P die Zunahme der Größe C_P, d.h. der Wärmekapazität (für konstanten Druck)[1]).

Beschränken wir die weitere Diskussion auf reine kondensierte Phasen, so können wir im Prinzip die Funktionen $\Delta G(T)$, $\Delta H(T)$ usw. bis zum absoluten

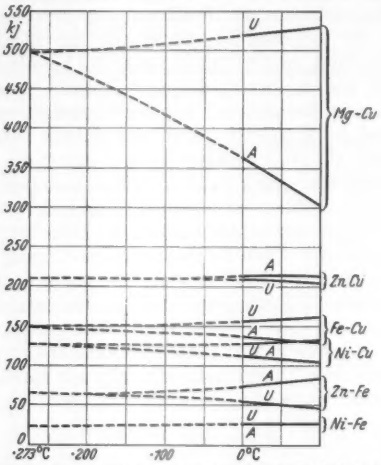


Fig. 1. Temperaturverlauf der Freien Reaktionsenthalpie ($\Delta G = -A$) und der Reaktionsenthalpie ($\Delta H = -U$) für mehrere chemische Reaktionen zwischen kondensierten Phasen nach RICHARDS[8], ermittelt aus EMK-Messungen und kalorimetrischen Daten. kj = Kilojoule

Nullpunkt ($T \to 0$) bei gegebenem Druck verfolgen, ohne daß Diskontinuitäten auftreten. Handelt es sich dabei um metastabile feste Phasen oder um Flüssigkeiten, so lassen sich Phasenumwandlungen durch „Abschrecken" vermeiden.

Die Differentialgleichung (6) hat bei $T = 0$ eine „Singularität"[2]). Daher bleiben in der Funktion $\Delta G(T)$ noch zwei Konstanten, wenn man die Temperaturabhängigkeit von ΔH vorgibt. Fordern wir z.B. nach der klassischen Molekulartheorie[3]), daß der Grenzwert von ΔC_P für $T \to 0$ eine endliche Größe α ist, so können wir gemäß Gl. (8) für ΔH im einfachsten Falle eine Potenzreihe mit ganzzahligen Exponenten ansetzen:

$$\Delta H = \Delta H_0 + \alpha T + \beta T^2 + \gamma T^3 + \delta T^4 + \cdots. \tag{9}$$

Hieraus ergibt sich mit Gl. (6) durch Integration:

$$\Delta G = \Delta H_0 + aT - \alpha T \ln T - \beta T^2 - \frac{\gamma}{2}T^3 - \frac{\delta}{3}T^4 \ldots \tag{10}$$

Dabei ist ΔH_0 der Grenzwert von ΔH für $T \to 0$, während $\alpha, \beta, \gamma, \delta \ldots$ aus der Temperaturabhängigkeit von ΔH zu ermittelnde Konstanten sind und a eine unbestimmte Integrationskonstante darstellt. Wir finden aus Gl. (9) und (10):

$$\lim_{T \to 0} \Delta G = \lim_{T \to 0} \Delta H = \Delta H_0. \tag{11}$$

Um ΔG aus ΔH ableiten zu können, benötigen wir gemäß Gl. (9) und (10) eine Aussage über die Konstante a.

Diese Betrachtungen bildeten den Ausgangspunkt für die Untersuchungen von NERNST.

2. *Ursprüngliche Form des* NERNST*schen Wärmesatzes*

Die Lösung des oben skizzierten Problems hätte man einer Arbeit von RICHARDS [8] entnehmen kön-

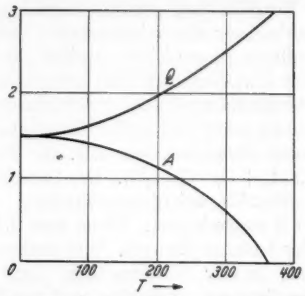


Fig. 2. Temperaturverlauf von $\Delta G(= -A)$ und $\Delta H(= -Q)$ für Vorgänge in reinen kondensierten Phasen nach NERNST [6b]

nen, die unter dem Titel „Die Bedeutung der Änderung des Atomvolums. III. Die Beziehung zwischen Änderung der Wärmekapazität und Änderung der freien Energie, Reaktionswärme, Volumänderung und chemischen Affinität" im Jahre 1903 erschien. In dieser Veröffentlichung ist eine Figur enthalten, die wir in Fig. 1 wiedergeben.

Nimmt man den auf $T = 0$ extrapolierten Teil der fünf unteren Kurven ernst, so folgt:

$$\lim_{T \to 0}\left(\frac{\partial(\Delta G)}{\partial T}\right)_P = \lim_{T \to 0}\left(\frac{\partial(\Delta H)}{\partial T}\right)_P = 0. \tag{12}$$

Diese Folgerung, die RICHARDS selbst nicht gezogen hat, stimmt genau mit der von NERNST [6a] im Jahre 1906 vorgeschlagenen Beziehung überein. Zum Vergleich zeigen wir in Fig. 2 eine von NERNST [6b] angegebene Figur. Wie NERNST [6a, b] erkannt hat, enthält Gl. (12) die Lösung unseres Problems; denn mit Gl. (9) und (10) ergibt sich:

$$\alpha = 0, \qquad a = 0, \tag{13}$$

womit die Konstante a bestimmt ist, so daß wir aus ΔH eindeutig ΔG ermitteln können.

Die späteren Prioritätsansprüche von RICHARDS erscheinen nicht berechtigt; denn bei Durchsicht der Arbeit von RICHARDS kann man sich davon überzeugen, daß seine Ausführungen von denen NERNSTs in entscheidenden Punkten abweichen, zumal sie eine Reihe von Widersprüchen zur klassischen Thermodynamik enthalten. NERNST [6c] schreibt im Jahre

[1]) Es gilt für die spezifische Wärme bei konstantem Druck, C_P, $C_P = (\partial H/\partial T)_P$. Andererseits ergibt sich für eine Wärmezufuhr $C_P\,dT$ bei konstantem Druck die Entropieänderung $dS = (C_P/T)\,dT$; daraus $(\partial S/\partial T)_P = C_P/T$ und $C_P = T(\partial S/\partial T)_P$. Daraus folgt dann Gl. (8).

[2]) Dies bedeutet folgendes: Von jeder endlichen Temperatur T_0 aus könnten wir bei vorgegebenem $\Delta G(T_0)$ den gesamten Temperaturverlauf von ΔG berechnen, da durch jeden Punkt nur eine Integralkurve $\Delta G(T)$ verläuft. Für den absoluten Nullpunkt gilt das unglücklicherweise nicht; denn durch diesen verlaufen unendlich viele Integralkurven in allen Richtungen.

[3]) Es verdient vielleicht darauf hingewiesen zu werden, daß an dieser Stelle eine entscheidende Schwierigkeit lag. Die Thermodynamik selbst sagt nichts über die Werte der thermodynamischen Funktionen aus. Auch vor NERNST hätte man auf dem Boden der reinen Thermodynamik die störende und nach unserer jetzigen Kenntnis falsche Annahme $\Delta C_P \neq 0$ für $T = 0$ nicht zu machen brauchen. Man führte aber diese aus der klassischen Molekulartheorie stammende Folgerung als selbstverständlich ein. Der NERNSTsche Wärmesatz nahm hier ein Resultat der Quantentheorie vorweg.

1918: „Absichtlich nicht erwähnt habe ich eine Arbeit von TH. W. RICHARDS, weil ich ihrem thermodynamischen Inhalt infolge seiner Unklarheit und Unrichtigkeit keinerlei Einflüsse auf meine Überlegungen einräumen darf ...". Auch hat NERNST sich lange vorher systematisch mit dem Problem auseinandergesetzt. So bemerkt er schon im Jahre 1893 [*6d*]: „... und gerade in unserem Falle scheint es sehr wohl möglich, daß in geklärter Form BERTHELOTs Prinzip einst wieder zur Geltung kommen wird." Das „BERTHELOTsche Prinzip" macht die Aussage[1])

$$\Delta G = \Delta H, \tag{14}$$

die zwar für den allgemeinen Fall unrichtig ist, sich aber für Reaktionen in kondensierten Systemen bei tiefen Temperaturen als gute Näherung erwiesen hat, wie bereits NERNST bekannt war. Man kann daher die später von NERNST geforderte Beziehung (12), zusammen mit der allgemeinen Bedingung (11), insofern als „geklärte Form des BERTHELOTschen Prinzips" werten, als hieraus die annähernde Gültigkeit von Gl. (14) bei hinreichend tiefen Temperaturen folgt.

Um so verwunderlicher erscheint es uns heute, daß NERNST bei der Lektüre der Arbeit von RICHARDS nicht sofort auf die richtige Lösung gekommen ist; denn wir dürfen wohl voraussetzen, daß NERNST diese Arbeit in der damals von OSTWALD und VAN'T HOFF herausgegebenen „Zeitschrift für physikalische Chemie" gelesen hat und mit einer Publikation etwaiger Schlußfolgerungen nicht drei Jahre gewartet hätte.

3. *Präzisierung und Ergänzung des Wärmesatzes durch* PLANCK

Der Kern des „NERNSTschen Wärmesatzes" besteht in der Aussage

$$\lim_{T\to 0} \Delta S = 0. \tag{15}$$

Wie allgemein aus Gl. (8) oder speziell aus den Reihenentwicklungen (9) und (10) mit Hilfe von Gl. (5) und (8) ersichtlich ist, zieht die Aussage (15) die weitere Bedingung

$$\lim_{T\to 0} \Delta C_P = 0 \tag{16}$$

nach sich. Die Gln. (15) und (16) sind wegen (5) und (8) mit der NERNSTschen Formulierung (12) identisch.

Wir müssen zunächst noch einmal auf die Art der Vorgänge zurückkommen, auf die sich Gl. (15) bezieht. Wir denken uns einen beliebigen isothermisobaren Prozeß, an dem nur reine kondensierte Phasen beteiligt sind, also etwa eine Phasenumwandlung oder eine chemische Heterogenreaktion, verfolgen die Entropieänderung ΔS in Abhängigkeit von der Temperatur bei konstantem Druck bis zu möglichst tiefen Temperaturen und extrapolieren die so gefundene Funktion $\Delta S(T)$ auf $T=0$. Der hierbei ermittelte Grenzwert soll gemäß Gl. (15) stets verschwinden.

Die Entropie einer reinen kondensierten Substanz enthält eine additive Konstante. Solange Phasenumwandlungen und chemische Reaktionen nicht berücksichtigt werden, ist diese Konstante vollkommen willkürlich. Wenn aber der gegebene Stoff eine Änderung des Aggregatzustandes oder der Modifikation erleidet oder an einer chemischen Reaktion beteiligt ist, muß die Konstante so festgelegt werden, daß sich kein Widerspruch zu meßbaren Entropieänderungen bei Phasenumwandlungen oder chemischen Reaktionen ergibt. Bei Gültigkeit von Gl. (15) ist also zu berücksichtigen, daß der auf $T=0$ extrapolierte Grenzwert der Entropie jeder reinen kondensierten Substanz unabhängig vom Aggregatzustand und von der Kristallmodifikation ist und der Grenzwert der Reaktionsentropie für $T\to 0$ verschwindet, wenn die chemische Reaktion sich zwischen reinen kondensierten Phasen abspielt.

Trifft die Aussage (15) zu, so gilt sie für jeden beliebigen Druck. Daher kann die in Gl. (15) enthaltene Behauptung in folgender Form ausgesprochen werden: „Die Entropie jedes reinen kondensierten Stoffes strebt bei unbegrenzt abnehmender Temperatur einem Grenzwert zu, der unabhängig vom Druck, vom Aggregatzustand und von der chemischen Modifikation ist." Diese Aussage geht auf PLANCK [7] zurück, der aus der Druckunabhängigkeit der Entropie sofort den weiteren Schluß zog, daß der Ausdehnungskoeffizient jeder reinen kondensierten Substanz am absoluten Nullpunkt verschwinden müsse[2]). Ist nämlich S die Entropie und V das Volumen der betrachteten Substanz, so folgt mit der MAXWELLschen Beziehung

$$\left(\frac{\partial S}{\partial P}\right)_T = -\left(\frac{\partial V}{\partial T}\right)_P$$

aus der obigen Aussage:

$$\lim_{T\to 0}\left(\frac{\partial V}{\partial T}\right)_P = 0. \tag{17}$$

Ferner erkannte PLANCK [7], daß die NERNSTsche Beziehung (16)

$$\lim_{T\to 0} \Delta C_P = 0$$

nach der Quantentheorie durch die weitergehende Aussage

$$\lim_{T\to 0} C_P = 0 \tag{18}$$

ersetzt werden kann, daß also die spezifische Wärme jedes reinen kondensierten Stoffes am absoluten Nullpunkt verschwindet. In der Tat ergibt die DEBYEsche Theorie, in Übereinstimmung mit allen Messungen, daß für Kristalle C_P bei tiefen Temperaturen proportional T^3 ist. Damit verschwinden gemäß Gl. (8) in den Reihenentwicklungen (9) und (10) die Koeffizienten α, β und γ. [NERNST konnte nach Gl. (13) nur auf $\alpha=0$ schließen.]

Für die Konvergenz des Integrals

$$\int_0^T \frac{C_P}{T}\, dT$$

genügt bereits die Aussage (18). Sogar mit Ansätzen wie etwa

$$C_P = \text{const}\, T^{\frac{1}{2}}$$

würde das Integral noch konvergieren. Daher dürfen wir allein auf Grund von Gl. (18) und mit Hilfe der thermodynamischen Beziehung

$$C_P = T\left(\frac{\partial S}{\partial T}\right)_P$$

[1]) Das BERTHELOTsche Prinzip sagt also aus: Eine Reaktion verläuft in dem Sinne, in welchem Wärme frei wird. Die Allgemeingültigkeit dieser Behauptung wird durch die Existenz endothermer („wärmeverbrauchender") Reaktionen widerlegt.

[2]) Dieser Schluß wurde auch unabhängig von NERNST [*6e*] gezogen.

für die Entropie S bei der Temperatur T schreiben:

$$S = S_0 + \int_0^T \frac{C_P}{T}\, dT \qquad (P = \text{const}), \tag{19}$$

worin S_0 den endlichen Wert von S für $T = 0$, die „Nullpunktsentropie", bedeutet. Da S_0 nach der obigen Aussage unabhängig vom Druck, von der Modifikation des Stoffes usw. ist, kann man nach PLANCK [7] dem NERNSTschen Wärmesatz am einfachsten dadurch Rechnung tragen, daß man die Nullpunktsentropie jeder reinen kondensierten Substanz gleich Null setzt:

$$S_0 = 0. \tag{20}$$

PLANCK [7] hat weiterhin eine molekularstatistische Interpretation des NERNSTschen Theorems gegeben, wobei die von ihm 1900 entdeckte Quantentheorie eine entscheidende Rolle spielte, und auf die Rolle der Mischungsentropie bei der Nullpunktsentropie von kondensierten Mischphasen hingewiesen. Auf den letzten Punkt kommen wir später zurück.

4. *Eingefrorene Phasen*

Die Weiterentwicklung der molekularstatistischen Theorie und der experimentellen Technik bei Tieftemperaturuntersuchungen hat im Laufe der Zeit eine Revision der NERNST-PLANCKschen Formulierungen erforderlich gemacht. Der Stand der Kenntnisse um 1930 ist in einem Artikel von SIMON [*11a*], derjenige um 1940 in der Monographie von FOWLER und GUGGENHEIM [*2*] zusammengefaßt. Außer den genannten Autoren haben insbesondere SCHOTTKY [*10*] sowie LEWIS und seine Schüler [*5*], [*1a*] entscheidenden Anteil an der Entwicklung unserer heutigen Anschauungen über das NERNSTsche Wärmetheorem.

Wenn man die Umwandlung von Diamant in Graphit bei niedrigen Drucken betrachtet, so ist Diamant bei allen Temperaturen metastabil gegenüber Graphit[1]). Trotzdem sind beide Phasen stets im „inneren Gleichgewicht": Es herrscht bis $T = 0$ die statistische Gleichgewichtsverteilung und -anordnung der atomaren Bausteine innerhalb des jeweils vorgegebenen Gittertyps[2]). In ähnlicher Weise befindet sich eine unterkühlte Flüssigkeit wenig unterhalb des Schmelzpunktes im inneren Gleichgewicht, obwohl sie gegenüber dem Kristall metastabil ist. Erst unterhalb einer (ungefähr reproduzierbaren und von der Natur des Stoffes abhängigen) Temperatur, der „Einfriertemperatur", herrscht in einer unterkühlten Flüssigkeit kein inneres Gleichgewicht mehr: Es entsteht eine „eingefrorene Phase", in diesem Falle ein „Glas". Außer Helium, das im flüssigen Zustande bis $T = 0$ im inneren Gleichgewicht bleibt, werden alle flüssigen Substanzen vor Erreichen des absoluten Nullpunktes zu Gläsern, wenn Kristallisation verhindert wird. In einigen Fällen frieren auch Kristalle ein, so die kristallisierten Verbindungen

$$NO, CO, N_2O, H_2O$$

bei sehr tiefen Temperaturen. Hier wird irgendeine Regellosigkeit bezüglich der Anordnung oder Orientierung der Molekeln auf den Gitterplätzen bis $T = 0$ beibehalten.

Die Unterscheidung zwischen „Phasen im inneren Gleichgewicht" und „eingefrorenen Phasen" ist für eine generelle Formulierung des NERNSTschen Wärmesatzes entscheidend. Es ergibt sich nämlich, daß die Aussagen des vorigen Abschnitts nur für Phasen im inneren Gleichgewicht gelten und daß eine eingefrorene Phase einen größeren Wert der Nullpunktsentropie als dieselbe Substanz im inneren Gleichgewicht aufweist. Diese zusätzliche Nullpunktsentropie ist in einigen Fällen molekularstatistisch berechnet und in Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert gefunden worden.

Die Beziehung (17) bleibt auch bei eingefrorenen Phasen bestehen: Die Nullpunktsentropie ist, wie bei Phasen im inneren Gleichgewicht, unabhängig vom Druck bzw. Volumen[3]). Es sei hinzugefügt, daß nach unseren heutigen Kenntnissen die Nullpunktsentropie jedes reinen kondensierten Stoffes unabhängig von *allen* Arbeitskoeffizienten bzw. Arbeitskoordinaten ist, also z.B. im Falle eines magnetisierbaren Körpers nicht von der magnetischen Feldstärke abhängt.

Wir können die bisher besprochenen Erweiterungen des NERNSTschen Wärmesatzes mit FOWLER und GUGGENHEIM [*2*] wie folgt zusammenfassen:

I. Bedeutet ΔS die Entropieänderung für einen isothermen Prozeß, der nur reine kondensierte Phasen betrifft, die entweder im inneren Gleichgewicht sind oder, falls eingefroren, bei dem Vorgang nicht „aufgetaut" werden, so gilt:

$$\lim_{T \to 0} \Delta S = 0.$$

II. Bedeutet ΔS die Entropieänderung für einen isothermen Prozeß, bei dem eingefrorene reine kondensierte Phasen „aufgetaut" werden, so gilt:

$$\lim_{T \to 0} \Delta S < 0.$$

Als Beispiele zum Fall I nennen wir: Druckänderung, Änderung der magnetischen Feldstärke bei magnetisierten Körpern, Schmelzen oder Erstarren von Helium, allotrope Umwandlung weißes Zinn $\rightleftharpoons$ graues Zinn und Umsetzungen zwischen reinen festen Phasen im inneren Gleichgewicht wie

$$\text{Ag (fest)} + \text{J (fest)} \rightarrow \text{Ag J (fest)}.$$

Als Beispiele für den Fall II seien angeführt: Übergang eines Glases in die Gleichgewichtsflüssigkeit oder in den Kristall und chemische Reaktionen, an denen eingefrorene Phasen beteiligt sind.

[1]) Das heißt, wenn wir die Geschwindigkeit der wechselseitigen Umwandlung hinreichend „katalysieren" könnten, so würde Diamant unter allen normal zugänglichen Bedingungen von selbst in Graphit übergehen. Entsprechend wie Diamant gegenüber Graphit verhält sich weißes Zinn (das ist das Zinn, wie wir es als Geschirr und als Orgelpfeifen kennen) gegenüber grauem Zinn unterhalb 13° C, nur daß hier die Umwandlung in die graue Modifikation wirklich bei Temperaturen unter 13° C stattfinden kann und, sofern sie einmal begonnen hat, fortschreitet und z.B. zur Zerstörung der Orgelpfeifen führen kann („Zinnpest"). Solange aber keine Keime von grauem Zinn vorhanden sind, ist das weiße Zinn, auch unterhalb 13° C, im inneren Gleichgewicht. Es ist metastabil gegenüber der Umwandlung in eine andere Phase. Anders ist das bei einem abgekühlten Glas. Hier herrscht nicht einmal innerhalb dieser Phase Gleichgewicht.

[2]) Dabei ist der Ausdruck „inneres Gleichgewicht" nie im absoluten Sinne, sondern stets nur in bezug auf die jeweils interessierenden molekularen Freiheitsgrade zu verstehen.

[3]) Bei extrem tiefen Temperaturen finden keine „Relaxationserscheinungen" mehr statt, so daß die „inneren Parameter", welche die Abweichungen vom inneren Gleichgewicht kennzeichnen, konstant bleiben.

5. *Unerreichbarkeit des absoluten Nullpunktes*

Der schon von NERNST [*6f*] aufgestellte „Satz von der Unerreichbarkeit des absoluten Nullpunktes" besagt: „Es ist grundsätzlich unmöglich, ein materielles System in einer endlichen Zahl von Schritten auf den absoluten Nullpunkt abzukühlen." Man kann dem absoluten Nullpunkt zwar beliebig nahe kommen — z.B. durch adiabatische Entmagnetisierung von paramagnetischen Salzen, wobei Temperaturen von etwa 10^{-3} °K erreicht werden —, aber die Temperatur $T=0$ ist prinzipiell unerreichbar: Es handelt sich um einen asymptotischen Punkt.

Die Beziehung zwischen dem Unerreichbarkeitssatz und dem (verallgemeinerten) NERNSTschen Wärmetheorem ist seit NERNST mehrfach diskutiert worden [*2*], [*3*], [*11b*]. Nach einer neueren Untersuchung [*4a*] ergibt sich folgendes: Der Satz von der Unerreichbarkeit des absoluten Nullpunktes ist eine notwendige Folge des verallgemeinerten NERNSTschen Wärmetheorems (bei reinen Stoffen), führt aber umgekehrt nicht in jedem Falle auf die detaillierten Aussagen dieses Theorems.

6. *Kondensierte Mischphasen*

Seit den Überlegungen von PLANCK [*7*] und den experimentellen Untersuchungen von SIMON [*11c*] sowie EASTMAN und MILNER [*1b*] wissen wir, daß die Nullpunktsentropie einer kondensierten Mischphase sich um den Wert der „Mischungsentropie" von der Summe der Nullpunktsentropien entsprechender Mengen der reinen Komponenten unterscheidet. Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse über die Mischungsentropie flüssiger Gemische bei höheren Temperaturen können wir uns aber nicht mehr der Meinung der früheren Autoren anschließen, daß die Mischungsentropie am absoluten Nullpunkt im wesentlichen durch die — stets positive und keine individuellen Konstanten enthaltende — Mischungsentropie eines idealen Gemisches gegeben sei. Es ist auf empirischem Wege noch nicht einmal ein negativer Wert der Mischungsentropie, wie er in einigen Fällen bei höheren Temperaturen beobachtet wird, auszuschließen [*4b*]. Nach einer neueren theoretischen Untersuchung [*4a*] ergibt sich aber folgende Aussage: Wenn man den Satz von der Unerreichbarkeit des absoluten Nullpunktes als stets zutreffend voraussetzt und annimmt, daß alle Mischphasen am absoluten Nullpunkt in die reinen Komponenten oder in geordnete Mischphasen zerfallen, kann der Nullpunktswert der Mischungsentropie einer kondensierten Mischphase nicht negativ werden[1]).

7. *Gase*

Für die Berechnung von Gleichgewichten aus kalorimetrischen Daten ist die Kenntnis der Entropien von Gasen bei höheren Temperaturen von ähnlicher grundsätzlicher Bedeutung wie die Aussagen des NERNSTschen Wärmesatzes über die Entropien von kondensierten Phasen am absoluten Nullpunkt. Wir gehen daher noch kurz auf den Ausdruck für die Entropie eines Gases ein.

Die molare Entropie $\overline{S}$ eines reinen idealen Gases bei der Temperatur T und beim Druck P kann in folgender Form geschrieben werden [*2*], [*3*]:

$$\overline{S} = \varphi(T) - R \ln \frac{P}{P^+} + s_0. \tag{21}$$

Hierin bedeutet $\varphi(T)$ eine molekularstatistisch berechenbare Temperaturfunktion, R die Gaskonstante, P^+ einen Standarddruck und s_0 eine zunächst unbestimmte Konstante, die „Entropiekonstante". Für einatomige Gase gilt der einfache Ausdruck:

$$\varphi(T) = \tfrac{5}{2} R (1 + \ln T), \tag{22}$$

während für zwei- und mehratomige Gase in $\varphi(T)$ außer universellen Konstanten auch individuelle Molekelkonstanten (Symmetriezahl, Eigenfrequenzen, Trägheitsmomente) enthalten sind. Bei realen Gasen bzw. Gasmischungen sind auf der rechten Seite von Gl. (21) Terme mit den zweiten und höheren Virialkoeffizienten bzw. der Ausdruck für die molare Mischungsentropie hinzuzufügen.

Solange das betreffende Gas einzeln — ohne Bezug auf Phasenumwandlungen und chemische Reaktionen — betrachtet wird, ist die Entropiekonstante s_0 willkürlich wählbar. Die Differenz zwischen s_0 und der molaren Nullpunktsentropie $(\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}}$ derselben Substanz in irgendeiner kondensierten Form, die bis $T=0$ im inneren Gleichgewicht bleibt, ist jedoch eine definierte Größe, die im Prinzip meßbar oder aus der Statistischen Mechanik ableitbar ist. Wird dabei der verallgemeinerte NERNSTsche Wärmesatz berücksichtigt, wonach $(\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}}$ für alle Stoffe in jedem Zustand denselben Wert hat, so ist der kalorimetrisch oder statistisch ermittelte Wert von $s_0 - (\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}}$ automatisch mit meßbaren Reaktionsentropien für Gasreaktionen verträglich. Wir können dann umgekehrt Gasgleichgewichte bei Zugrundelegung einer einzigen kalorimetrischen Bestimmung der Reaktionswärme vollständig berechnen. Es gilt, wie die Statistische Mechanik zeigt [*2*]:

$$s_0 - (\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}} = R \ln \frac{(2\pi m)^{\frac{3}{2}} k^{\frac{5}{2}}}{h^3 P^+}, \tag{23}$$

wobei wir von den Komplikationen bei Wasserstoff absehen. Hierin bedeutet m die Molekelmasse, k die BOLTZMANNsche Konstante und h die PLANCKsche Konstante. Gl. (23) stellt die modernisierte Schreibweise eines zuerst von SACKUR [*9*] und TETRODE [*12*] abgeleiteten Ausdrucks dar.

In der Nähe von $T=0$ gelten die obigen Formeln nicht mehr. Es tritt dann die bereits von NERNST postulierte „Gasentartung" ein, die auf quantenmechanischen Effekten beruht. Die Gasentartung hat unter anderem zur Folge, daß die Nullpunktsentropie eines reinen Gases gleich derjenigen einer reinen kondensierten Phase im inneren Gleichgewicht wird. Damit kann der NERNSTsche Wärmesatz formal auch auf reine Gase ausgedehnt werden. Von praktischer Bedeutung ist jedoch diese Aussage nicht.

8. *Konventionelle Werte der Entropie*

Wenn wir alle Resultate, soweit sie für die Berechnung von Gleichgewichten von Bedeutung sind, zusammenfassen, ergibt sich folgender Aussagenkomplex,

[1]) Allein aus der Voraussetzung, daß bei $T=0$ der Entmischungsvorgang irreversibel ist, folgt mit Gl. (3) und $\Delta G < 0$:

$$\Delta H < 0 \qquad (T=0).$$

Die Mischungsenthalpie (die dem System zuzuführende Mischungswärme) ist also bei $T=0$ stets positiv: der Mischungsvorgang wäre am absoluten Nullpunkt endotherm.

der an die Stelle der ursprünglichen Formulierungen von NERNST tritt:

a) Die Nullpunktsentropie eines reinen kondensierten Stoffes im inneren Gleichgewicht ist unabhängig vom Druck oder Volumen und von anderen Arbeitskoeffizienten oder Arbeitskoordinaten sowie vom Aggregatzustand und von der Kristallmodifikation.

b) Die Nullpunktsentropie eines eingefrorenen reinen kondensierten Stoffes ist größer als diejenige derselben Substanz im inneren Gleichgewicht, aber ebenfalls unabhängig von den Arbeitskoeffizienten oder Arbeitskoordinaten.

c) Die Nullpunktsentropie einer kondensierten Mischung unterscheidet sich um den Wert der Mischungsentropie von der Summe der Nullpunktsentropien entsprechender Mengen der reinen Komponenten.

d) Die Reaktionsentropie einer chemischen Reaktion zwischen reinen kondensierten Phasen im inneren Gleichgewicht verschwindet für $T \to 0$.

e) Die Differenz zwischen der Entropiekonstante s_0 jedes reinen Gases (abgesehen von den Korrekturen bei Wasserstoff) und der molaren Nullpunktsentropie $(\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}}$ derselben Substanz, die sich in kondensierter Form im inneren Gleichgewicht befindet, ist durch Gl. (23) gegeben.

Man kann den Aussagen a) und d) dadurch Rechnung tragen, daß man die PLANCKsche Normierung (20) in folgender Form präzisiert:

$$(\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}} = 0, \tag{24}$$

worin $(\overline{S}_0)_{\mathrm{Gl.}}$ die molare Nullpunktsentropie irgendeiner reinen kondensierten Phase im inneren Gleichgewicht bedeutet. Durch diese Konvention ist der Entropie jedes reinen Stoffes und — bei Berücksichtigung der Mischungsentropie — jeder Mischung in jedem beliebigen Zustand ein Zahlenwert zugeordnet („konventionelle Entropie"). Insbesondere folgt aus der Aussage b), daß die „konventionelle Nullpunktsentropie" einer eingefrorenen Phase stets positiv ist. Für die „konventionelle Entropiekonstante" ergibt sich der Wert der rechten Seite von Gl. (23). Die konventionelle molare Entropie eines einatomigen idealen Gases beträgt schließlich gemäß Gl. (21) bis (24):

$$\overline{S} = \frac{5}{2} R + R \ln \frac{(2\pi m)^{\frac{3}{2}} (k T)^{\frac{5}{2}}}{h^3 P}. \tag{25}$$

Dies ist die Gleichung von SACKUR [9] und TETRODE [12].

Literatur

[1] EASTMAN, E. D.: (a) Chem. Reviews **18**, 257 (1936). — (b) EASTMAN, E. D., and R. T. MILNER: J. Chem. Physics **1**, 444 (1933). [2] FOWLER, R. H., and E. A. GUGGENHEIM: Statistical Thermodynamics. Cambridge 1939. (2. Neudruck 1952.) — [3] GUGGENHEIM, E. A.: Thermodynamics. Amsterdam 1950. — [4] HAASE, R.: (a) Z. physik. Chem. (im Druck). — (b) HAASE, R., u. G. REHAGE: Z. Elektrochem. **59**, 994 (1955). — [5] LEWIS, G. N., u. M. RANDALL: Thermodynamik, übersetzt von O. REDLICH. Wien 1927. — [6] NERNST, W.: (a) Nachr. kgl. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. **1906**, 1. — (b) Sitzgsber. kgl.-preuß. Akad. Wiss. Berlin **1906**, 933. — (c) Die theoretischen und experimentellen Grundlagen des neuen Wärmesatzes. Halle 1918. — (d) Theoretische Chemie, 1. Aufl., S. 541. Stuttgart 1893. — (e) J. Chim. physique **8**, 228 (1910). — (f) Sitzgsber. kgl.-preuß. Akad. Wiss. Berlin **1912**, 134. — [7] PLANCK, M.: Thermodynamik, 3. Aufl. Leipzig 1911. — Ber. dtsch. Chem. Ges. **45**, 5 (1912). — Physik. Z. **13**, 165 (1912). — [8] RICHARDS, TH. W.: Z. physik. Chem. **42**, 129 (1903). — [9] SACKUR, O.: Ann. Physik (4) **36**, 958 (1911); (4) **40**, 67, 87 (1913). [10] SCHOTTKY, W.: Ann. Physik **68**, 481 (1922). — Naturwiss. **31**, 400 (1943). — SCHOTTKY, W., H. ULICH u. C. WAGNER: Thermodynamik. Berlin 1929. — [11] SIMON, F. E.: (a) Ergebn. exakt. Naturwiss. **9**, 222 (1930). — (b) Z. Naturforsch. **6a**, 397 (1951). — (c) Handbuch der Physik **10**, 393 (1925). — [12] TETRODE, H.: Ann. Physik (4) **38**, 434 (1912); **39**, 255 (1912).

Aachen, Institut für Theoretische Hüttenkunde und Physikalische Chemie der Technischen Hochschule, und Göttingen, Institut für Physikalische Chemie der Universität

Eingegangen am 21. Juli 1956

Pharmakologische Kriterien für die Prüfung von Krebs-Chemotherapeutika†)

Von HERMANN DRUCKREY, Freiburg i. Br.

Zahlreiche Substanzen, die bei experimentellen Tumoren und Leukämien wirksam gefunden wurden, haben sich bei der klinischen Anwendung als zu giftig erwiesen. Der Versuch, auf rein empirischem Wege zu besser brauchbaren Mitteln zu kommen, hat bisher keine wesentlichen Fortschritte gebracht. Die Ursache dafür liegt offenbar darin, daß verläßliche Kriterien für die Beurteilung des therapeutischen Wertes von Krebsmitteln fehlen. Wichtiger als die Herstellung immer neuer Substanzen erscheint deshalb die systematische Klärung der pharmakologischen Grundlagen für diese besondere Form der Chemotherapie. Damit haben wir uns in den letzten Jahren beschäftigt[1]).

Die experimentellen Arbeiten wurden gemeinsam mit D. SCHMÄHL, P. DANNEBERG, H. A. NIEPER, K. KAISER, H. W. LO und R. MECKE an etwa 5000 Ratten durchgeführt. Als Beispiele wählten wir drei *β-Chloräthylamine*, nämlich tris-β-Chloräthylamin[a]) (tris-N-Lost), bis-β-Chloräthylmethylamin[b]) (N-Lost) und sein N-oxyd[c]) (N-oxyd-Lost) sowie drei *Äthylenimine*, nämlich Triäthylenmelamin[d]) (TEM), Triäthyleniminthiophosphoramid[e]) (TSPA) und 2,5-bis-Äthyleniminbenzochinon[f]) (Chinon). Die Prüfung der therapeutischen Wirkung erfolgte am YOSHIDA-Ascites-Sarkom*) sowie am soliden YOSHIDA-Sarkom**), JENSEN-Sarkom**) und WALKER 256-Karzinom**). Als „Test" für die kurative Wirkung kann nach unseren Erfahrungen nur die endgültige Heilung gelten.

Das Ziel der Versuche war nicht die spezielle Prüfung der Substanzen, sondern die prinzipielle Frage, welche Eigenschaften den therapeutischen Wert

†) Herrn Prof. Dr. R. PRIGGE, Direktor des Chemotherapeutischen Forschungs-Institutes Georg-Speyer-Haus in Frankfurt a. Main, zum 60. Geburtstag.

Die Arbeiten wurden durch die „Deutsche Forschungsgemeinschaft" ermöglicht. Vortrag beim internationalen Symposium über die Chemotherapie des Krebses in Oslo am 22. Mai 1956.

[1]) DRUCKREY, H.: Klin. Wschr. **1955**, 784.

[a]) „Sinalost", Nordmark-Werke, Hamburg.
[b]) Reinsubstanz, FP = 105,5°.
[c]) „Mitomen", FP = 107°, Asta-Werke, Brackwede.
[d]) Reinsubstanz, FP = 154—155°, Farbwerke Hoechst.
[e]) Reinsubstanz, FP = 51°, Lederle Laboratories.
[f]) Reinsubstanz, FP = 213°, Maxima 242 und 333 mμ in Chloroform.
*) Mittlere Absterbezeit $5 \pm \frac{1}{2}$ Tage.
**) Mittlere Absterbezeit 28 ± 4 bzw. 21 ± 3 bzw. 23 ± 3 Tage.

von Krebsmitteln bestimmen, durch welche Meßgrößen er zahlenmäßig für die Praxis am treffendsten anzugeben ist und durch welche Methoden diese Größen am rationellsten bestimmt werden können.

Die Bearbeitung dieser Probleme setzt die Klärung der theoretischen Grundlagen voraus. Dies kann nur insoweit als erreicht gelten, als die gefundenen Sachverhalte mathematisch formulierbar sind. Anschließend erfolgt jeweils die Prüfung an experimentellen Beispielen.

1. *Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei einmaliger Gabe*

Der therapeutische Wert eines Pharmakons ist unabhängig davon, ob die benötigte Dosis groß oder klein ist. Entscheidend ist vielmehr die Frage, mit welcher Sicherheit Heilungen ohne toxische Schädigungen möglich sind. Das Maß dafür ist die Größe der „therapeutischen Breite". Sie läßt sich aus dem Verhältnis der mittleren letalen zur mittleren kurativen Dosis indessen nicht treffend beurteilen. Die Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit („individuelle Variation") können so erheblich sein, daß eine Dosis, die groß genug ist, um alle Individuen zu heilen, bereits letal für die empfindlichsten wirkt. Das ist schematisch in Fig. 1 dargestellt. Es zeigt am Beispiel von zwei Pharmaka, die die gleiche mittlere kurative (D_{C50}) und letale Dosis (D_{L50}) aufweisen, wie stark die „therapeutische Breite" von der individuellen Variation, dargestellt durch die Neigung der Wirkungsgeraden, abhängen kann. Beim Gift 2 des Beispieles ist die bei 95% der Individuen kurativ wirksame Dosis bereits für 33% letal.

Die praktische Bedeutung dieses Sachverhaltes für die klinische Chemotherapie ist leicht erkennbar. Deshalb kann nach P. EHRLICH nur das Verhältnis zwischen der höchsten gerade noch tolerierten Dosis zur kurativ sicher wirksamen Dosis als ein zuverlässiger „therapeutischer Index" gelten. Gemäß einem Vorschlag von N. BROCK[2]) wird er als das Verhältnis

$$D_{L5}/D_{C95} \quad (\text{„EHRLICH-Index"}) \qquad (1)$$

definiert. Seine Bestimmung erfolgt durch Aufnahme der vollständigen Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei einmaliger, „zeitloser" Gabe. Ohne diesen Wert kann ein Chemotherapeutikum nicht als genügend charakterisiert gelten. Diese Forderung mag bei Krebsmitteln heute noch vermessen erscheinen. Sie ist aber unabdingbar.

Wir haben deshalb versucht, diesen grundlegend wichtigen therapeutischen „EHRLICH-Index" experimentell bei den bezeichneten sechs Krebsmitteln zu bestimmen. Das geschah an YOSHIDA-Ascites-Sarkom-Ratten bei einmaliger intravenöser Gabe, wenige Stunden nach der Impfung.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. N-Lost, tris-N-Lost, TEM und TSPA hatten unter diesen Bedingungen bis in den letalen Dosierungsbereich hinein keine sichere kurative Wirkung. Lediglich mit dem Chinon von G. DOMAGK[3]) und mit dem N-oxyd-Lost von M. ISHIDATE und T. YOSHIDA[4]) waren in mehr als 80% der Fälle endgültige Heilungen möglich, so daß die kurative D_{95} wenigstens durch Extrapolation gewonnen werden konnte. Der therapeutische Index (D_{L5}/D_{C95}) war jedoch nur beim N-oxyd-Lost größer als 1. Er liegt bei 2,5, d.h. die kleinste letale Dosis beträgt das 2,5fache der sicher wirksamen kurativen Dosis.

2. *Zeit-Wirkungs-Beziehungen*

a) Theoretische Grundlagen. Frühere theoretische Untersuchungen[5]) haben ergeben, daß die maßgebliche Einflußgröße für die Charakterisierung pharmakologischer Wirkungen die Dimension einer reziproken *Zeit* hat. Deshalb kann die bloße Feststellung der „therapeutischen Breite" bei einmaliger „zeitloser" Gabe nicht genügen. Schon im Hinblick auf die praktische Chemotherapie in der Klinik mußte die Prüfung auch bei *wiederholter* Gabe erfolgen. Außerdem besitzen die hier geprüften Substanzen zum Teil stark kumulierende toxische Eigenschaften[1]). Deshalb waren Parameter zu suchen, die den *zeitlichen* Ablauf der Wirkung charakterisieren.

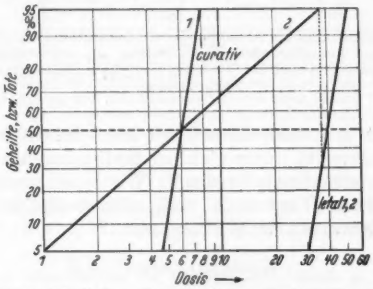


Fig. 1. Abhängigkeit der „therapeutischen Breite" (D_{L5}/D_{C95}) von der Neigung der Wirkungsgeraden (= Größe der individuellen Variation) bei zwei Pharmaka mit gleicher kurativer und letaler D_{50}. Die kurativ sicher wirksame D_{C95} ist beim Pharmakon 2 schon für $^1/_3$ der Individuen letal. Ordinate: Prozent Geheilte bzw. Tote. Abszisse: Dosis

Tabelle 1. *Letale und kurative Einzeldosen verschiedener Chemotherapeutika am* YOSHIDA-*Ascites-Sarkom.* (Therapiebeginn am Tage der Impfung). 0 = endgültige Heilungen über 40% nicht möglich

Wirkung	Substanz					
	β-Chloräthylamine			*Äthylenimine*		
	tris-N-Lost	bis-N-Lost	N-oxyd-Lost	TEM	TSPA	Chinon
Letal D_{50} mg/kg	0,95	1,67	66,1	1,11	10,5	1,86
Kurativ D_{50} mg/kg	0,41	0,43	5,3			0,35
Therapeutische Breite D_{L50}/D_{C50}	2,3	3,9	12,5	0	0	5,3
D_{L5}/D_{C95}	0	0	2,5	0	0	1

Nach der Gabe eines Giftes fällt seine Konzentration D im Körper und ebenso seine Wirkung E in erster Näherung exponentiell ab[5]), [6]) (Fig. 2). Im einfachsten Falle*) gilt die Formel

$$E_t/E_0 \quad \text{bzw.} \quad D_t/d = e^{-t/T}, \qquad (2)$$

[2]) BROCK, N., u. F. GEKS: Naturwiss. **38**, 351 (1951).

[3]) DOMAGK, G., S. PETERSEN u. W. GAUSS: Z. Krebsforsch. **59**, 617 (1954).

[4]) ISHIDATE, M., K. KOBAYASHI, Y. SAKURAI u. T. YOSHIDA: Proc. Jap. Acad. **27**, 493 (1951).

*) Wenn die Zeit des Anstiegs gegenüber der des Abfalls so klein wird, daß sie vernachlässigt werden kann, wie bei den hier interessierenden, stark kumulierenden Giften. Ferner darf die Wirkung des Giftes seine Entgiftung und Ausscheidung nicht beeinflussen und keine „Regel-Vorgänge" auslösen, die den Wirkungsablauf modifizieren.

[5]) DRUCKREY, H., u. K. KÜPFMÜLLER: Dosis und Wirkung. Aulendorf (Wttbg.): Edition Cantor 1949.

[6]) AUGSBERGER, A.: Klin. Wschr. **1954**, 945. — STORZ, H.: Ärztl. Wschr. **1955**, 796.

wobei E_t bzw. D_t die Größe des im Zeitpunkt t noch vorhandenen Effektes bzw. die diesem äquivalente Dosis in Prozenten des Ausgangswertes E_0 bzw. d angeben. Bei kumulierenden Giften erfolgt dieser Abfall langsam, so daß auch nach längerer Zeit noch ein „Wirkungsrest" vorhanden ist. Nach einer bestimmten Zeit, z. B. nach einem Tage, kann die Größe dieses Wirkungsrestes unter gleichen Bedingungen als konstant angenommen werden[6]). Wir bezeichnen diesen nach einem Tage noch vorhandenen Bruchteil der Konzentration bzw. Wirkung als

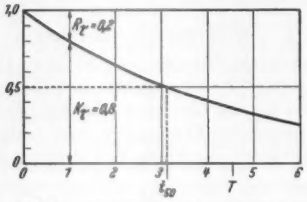


Fig. 2. Schema für die Abnahme der Konzentration (Wirkung) eines Giftes mit kumulierenden Eigenschaften. R_T = reversibler, K_T = kumulierender Anteil bei $t = 1$ Tag (T), t_{50} = Halbwertszeit, T = Zeitkonstante

$$\text{„Kumulationsrest"} = K \tag{3}$$

und den bereits verschwundenen

$$\text{reversiblen Teil} = R = 1 - K. \tag{4}$$

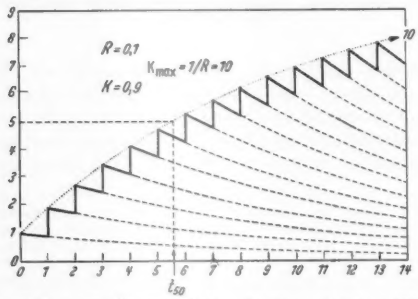


Fig. 3. Schema für die Kumulation der Konzentration (Wirkung) eines Giftes bei täglich wiederholter Gabe. Reversibler Anteil: $R = 10\%$; Kumulierender Anteil: $K = 90\%$

Damit vereinfacht sich die Gl. (2) zu

$$E_t/E_0 = D_t/d = K. \tag{5}$$

Bei *fortgesetzter* Behandlung mit konstanten Dosen in gleichem Zeitabstand (z. B. 1 Tag) tritt eine Kumulation ein, und es wird

$$E_t/E_0 = D_t/d = 1 + K + K^2 + K^3 \ldots. \tag{6}$$

Die Summe der Reihe ist bei n mal wiederholter, also $n+1$ maliger Gabe

$$E_t/E_0 = (1 - K^{n+1})/(1 - K). \tag{7}$$

Die Kumulation erreicht ihr Maximum*) bei

$$\lim (E_{max}/E_0) = 1/(1 - K) = 1/R. \tag{8}$$

Der bei dauernder Gabe erreichte Maximalwert der Wirkung ist also nach Gl. (8) der Größe des reversiblen Anteils R umgekehrt proportional. Da R definitionsgemäß ein Bruchteil von 1 ist, erreicht die Wirkung schließlich einen Wert, der dem Vielfachen der Einzeldosis entspricht. Wird im Zahlenbeispiel angenommen, daß in einem Tage 10% der Wirkung reversibel sind, also $R = 0{,}1$ ist, so kumuliert sich gemäß Gl. (8) die Wirkung bis zu einem Maximum, das dem Effekt des 10fachen der Einzeldosis äquivalent ist. Das ist in Fig. 3 dargestellt.

Wenn die Kumulation die *toxische* oder letale**) Wirkung betrifft, so bedeutet sie eine ernste Gefahr für den Patienten. Von einem Gift, dessen Wirkung in einem Tag nur zu 10% reversibel ist ($R_{tox} = 0{,}1$), würde schon ein Zehntel der letalen Dosis des Giftes bei täglich wiederholter Gabe die Hälfte der Patienten töten können (Fig. 3). Je kleiner der reversible Anteil R ist, um so später wird das Maximum der Kumulation erreicht. Bei $R_{tox} = 0{,}1$ ist das erst nach einer Behandlungszeit von mehr als drei Wochen der Fall, wie Fig. 3 zeigt. Es sind also ausgesprochene „Spättodesfälle" möglich. Ihre Vermeidung setzt die Kenntnis der Größe des pro Tag reversiblen Anteils voraus. Daraus folgt, daß der zeitlos gewonnene „therapeutische Index" bei kumulierenden Giften allein noch keine Gewähr für die Sicherheit bietet. In diesem Falle darf der Zeitfaktor nicht vernachlässigt werden, und zwar muß der „therapeutische Index" um so größer sein, je kleiner der reversible Anteil R_{tox} ist.

Die Größe von R_{tox} gibt also direkt den Bruchteil der dosis tolerata maxima an, der bei dauernder Behandlung als Einzeldosis höchstens angewendet werden darf. Deshalb wird als Kenngröße für die therapeutische Breite bei kumulierenden Giften der „Sicherheits-Index"

$$S = R_{tox} \cdot D_{L5}/D_{C95} \tag{10}$$

vorgeschlagen. Er muß wenigstens 1 betragen.

So ungünstig und gefährlich kumulierende Eigenschaften bei der toxischen Wirkung von Chemotherapeutika sind, so nützlich können sie sein, wenn sie die gewünschte *therapeutische* Wirkung betreffen. Der therapeutische Wert eines Krebsmittels wäre danach um so größer, je schneller die toxische Wirkung reversibel ist, je mehr aber die kurative kumuliert. Daraus ergibt sich als Kenngröße für den „therapeutischen Wert" eines Krebsmittels der Index

$$I_\phi = (R_{tox}/R_{cur}) \cdot (D_{L5}/D_{C95}) \tag{11}$$

Der zahlenmäßige Wert des Quotienten R_{tox}/R_{cur} erlaubt zugleich einen weiteren wichtigen Schluß. Ist er 1, so beruhen die toxische und die kurative Wirkung wahrscheinlich auf den gleichen Mechanismen; ist er dagegen von 1 signifikant verschieden, so sind auch verschiedenartige Wirkungsmechanismen anzunehmen.

b) Experimentelle Bestimmung der Kumulation. Die Größe des z. B. in einem Tage reversiblen Anteils der Wirkung R hat nach diesen Begründungen eine erhebliche praktische Bedeutung für die Beurteilung des therapeutischen Wertes. Ihre experimentelle Bestimmung ist mit zwei Methoden möglich. Die erste geht vom Verhältnis der mittleren letalen (bzw. kurativen) Dosen bei einmaliger Gabe und bei *zweimaliger* Applikation z. B. im Abstand von einem Tage

*) (8) in (7) liefert:

$$E_t = E_{max}(1 - e^{-t/T}) \tag{9}$$

**) Von der primären pharmakologischen Wirkung, die hier betrachtet wird, ist die Folge dieser Wirkung scharf zu unterscheiden. So kann der Tod die Folge einer an sich sogar schnell reversiblen Wirkung sein (Beispiel: Narkose).

aus. In diesem Falle ist nach Gl. (6)

$$D_1/d = 1 + K \tag{6}$$

oder, da $K = 1 - R$ ist,

$$D_1/d = 2 - R \tag{12}$$

und

$$R = (2d - D_1)/d, \tag{13}$$

wobei D_1 die mittlere wirksame Dosis bei einmaliger Gabe angibt und d die auf zwei Tage verteilte Einzeldosis bzw. $2d$ die Gesamtdosis, die D_1 äquieffizient ist.

Die zweite Methode benutzt das in der Pharmakologie bekannte Verfahren, nach Vorbehandlung mit einer gerade noch nicht wirksamen „Basisdosis" B im Zeitabstand von einem Tag die „Auffülldosis" F zu bestimmen, die notwendig ist, um dieselbe Wirkung zu erhalten wie nach einmaliger Gabe der Dosis D_1. Wie aus dem Schema in Fig. 4 zu entnehmen ist, ist $D_1 = KB + F$. Daraus folgt

$$K = (D_1 - F)/B \tag{14}$$

und

$$R = [(B + F) - D_1]/B. \tag{15}$$

Beide Methoden wurden angewendet, um die Größe des reversiblen Anteils R der Wirkungen bei den sechs Chemotherapeutika experimentell zu bestimmen. Das geschah zuerst für die toxische bzw. letale Wirkung. Die gefundenen Werte für R_{tox} und die daraus berechneten Halbwertszeiten für das Abklingen der Wirkung sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Danach beträgt der in einem Tage reversible Anteil der toxischen Wirkung bei TSPA und bei Chinon nur 16%, bei HN 2 und HN 3 19% ($R_{tox} = 0{,}16$ bzw. 0,19). Diese vier Substanzen haben also stark kumulierende toxische Eigenschaften. Dagegen waren bei TEM 40% und bei N-oxyd-Lost 60% der Wirkung in 24 Std reversibel ($R_{tox} = 0{,}4$ und 0,6).

Die Größe des reversiblen Anteils der *kurativen* Wirkung R_{cur} wurde nur am N-Lost (HN 2) und N-oxyd-Lost bestimmt. Bei N-Lost ergab sich $R_{cur} = 12\%$, also etwa der gleiche Wert wie für die toxische Wirkung. Demgegenüber erwies sich die kurative Wirkung des N-oxyd-Lost mit $R_{cur} = 5\%$ als extrem langsam reversibel, ganz im Gegensatz zur relativ schnellen Reversibilität seiner toxischen Wirkung, bei der $R_{tox} = 60\%$ betrug. Der signifikante Unterschied dieser Werte deutet darauf hin, daß beide Wirkungen auf verschiedenen Mechanismen beruhen.

c) Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei wiederholter Dosis. Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß es bei kumulierenden Giften nicht möglich ist, die Größe der therapeutischen Breite „zeitlos" durch einmalige Dosen zu bestimmen. Die notwendige Berücksichtigung des Zeitfaktors erfolgt methodisch am einfachsten durch Prüfung der wirksamen Dosen bei *wiederholter* Gabe. Deshalb haben wir untersucht, wie die therapeutische Breite sich ändert, wenn das Chemotherapeutikum als einmalige Dosis oder auf 2, 4 oder 8 bzw. 16 Tage verteilt appliziert wird.

Alle sechs geprüften Substanzen waren bei fraktionierter Gabe sicherer wirksam als bei einmaliger Dosis, jedoch mit großen Unterschieden. Als Beispiel möge die Prüfung des N-oxyd-Lost am YOSHIDA-Ascites-Sarkom dienen. Diese Substanz besitzt die größte therapeutische Breite, so daß uns bei ihr zum ersten Mal die Aufnahme der Dosis-Wirkungskurven auch für die kurative Wirkung möglich wurde. Ihre

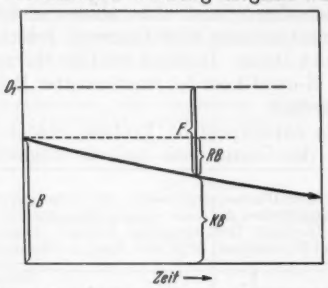


Fig. 4. Schema für die Bestimmung des „Kumulationsrestes" KB und des „reversiblen Anteils" RB der Wirkung einer „Basis-Dosis" B durch Ermittlung der „Auffülldosis" F, die nach einem Tage notwendig ist, um einen der Einzeldosis D_1 äquivalenten Effekt zu erreichen. Ordinate: Dosis in Wirkungs-Äquivalenten; Abszisse: Zeit

Eintragung in das Wahrscheinlichkeitsnetz lieferte lineare Regressionen (Fig. 5), deren Verlauf nach R. PRIGGE und W. SCHÄFER[7]) berechnet wurde. Die

Tabelle 2. *Reversibilität der toxischen bzw. kurativen Wirkung verschiedener Chemotherapeutika am* YOSHIDA-*Ascites-Sarkom der Ratte.* R = in einem Tage reversibler Teil der Wirkung in Prozent, t_{50} = Halbwertszeit für das Abklingen der toxischen bzw. kurativen Wirkung

Wirkung *Reversibilität*	Substanz					
	β-Chloräthylamine			*Äthylenimine*		
	tris-N-Lost	bis-N-Lost	N-Oxyd-Lost	TEM	TSPA	Chinon
Bruchteil (R)						
Toxisch %	19	19	60	40	16	16
Kurativ %		12	5			
Halbwertszeit (t_{50})						
Toxisch h	78	78	30	32	92	92
Kurativ h		125	320			
R_{tox}/R_{cur}		*1.6*	12			

Heilungen gehen indessen bei der Ascitesform des YOSHIDA-Sarkoms in keinem Falle wesentlich über 85% hinaus. Die Ursache dafür dürfte darin liegen,

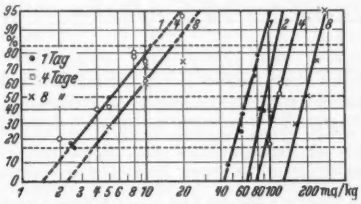


Fig. 5. Kurative (links) und letale (rechts) Dosen N-Oxyd-Lost bei einmaliger Gabe (1) und bei wiederholter Applikation intravenös an 2, 4 und 8 Tagen (Abszisse 2,5fach vergrößert). YOSHIDA-ASCITES-SARKOM. Abszisse: D = Gesamtdosis = Summe aller Einzeldosen; Ordinate: Prozent geheilt bzw. tot

daß bei dieser Wachstumsform und nur bei ihr eine einzige überlebende Zelle zur Entwicklung eines Tumors genügt[8]). Die D_{C95}-Werte sind daher extrapoliert.

[7]) PRIGGE, R., u. W. SCHÄFER: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **191**, 281 (1939).

[8]) YOSHIDA, T.: Gann **40**, 1 (1949). — SCHMÄHL, D., u. R. MECKE: Z. Krebsforsch. **60**, 711 (1955).

Fig. 5 zeigt, daß die letale Gesamtdosis desN-oxyd-Lost mit ihrer Verteilung auf 2, 4 und 8 Tage zunehmend größer wird. Die kurativen Dosen sind dagegen bei Verteilung auf vier Tage praktisch dieselben wie bei einmaliger Gabe und nehmen erst bei einer Behandlungsdauer von acht Tagen zu, jedoch weniger als die letalen Dosen. Dadurch wird die therapeutische Breite des N-oxyd-Lost bei fraktionierter Behandlung erheblich größer.

Für die experimentelle Prüfung erwies sich die Verteilung der Gesamtdosis auf vier Tagesdosen als

Tabelle 3. *Dosis-Wirkungsbeziehungen bei verschiedenen Krebs-Chemotherapeutika am* YOSHIDA-*Ascites-Sarkom der Ratte.* Gesamtdosis auf vier Tage verteilt. Therapie: Beginn am Tage der Impfung; Test: endgültige Heilung [Berechnung der Daten nach R. PRIGGE und W. SCHÄFER, Arch. exp. Path. u. Pharmakol. **191**, 281 (1939)]

Wirkung	Substanz					
	β-Chloräthylamine			*Äthylenimine*		
	tris-N-Lost	bis-N-Lost	N-Oxyd-Lost	TEM	TSPA	Chinon
Letal D_{50} mg/kg	*1,38*	*2,45*	*116,0*	*2,05*	*13,0*	*2,45*
tang	9 = 84°	10,5 = 84°	10 = 84°	22 = 87,5°	24 = 87,5°	30 = 88°
Kurativ D_{50} mg/kg	*0,7*	*0,51*	*5,4*	*0,54*	*3,1*	*0,74*
tang		4,8 = 78°	2,9 = 71°	3,7 = 75°	2,7 = 70°	4,6 = 78°
Therapeutische Breite D_{L50}/D_{L50}	1,5	4,8	21,5	3,8	4,2	3,3
$I_4 = D_{L5}/D_{C95}$		1,4	4,0	1,2	1,2	1,3

am zweckmäßigsten. Der unter diesen Bedingungen bestimmte „therapeutische Index"

$$I_4 = D^4_{L5}/D^4_{C95} \quad [4 \text{ Tage}] \qquad (16)$$

berücksichtigt den Zeitfaktor und wird deshalb als einfachstes Kriterium für die therapeutische Breite bei kumulierenden Giften vorgeschlagen.

Die Untersuchung am YOSHIDA-Ascites-Sarkom lieferte für die drei β-Chloräthylamine und drei Äthylenimine die in der Tabelle 3 enthaltenen Daten, die nach PRIGGE[7]) berechnet wurden. Das HN 3 erwies sich auch hier als zu toxisch. Trotz maximaler Dosierung waren nicht mehr als 50% Heilungen möglich. Beim N-Lost (HN 2) und den drei Äthyleniminen betrug der therapeutische Index $I_4 = 1{,}2$ bis 1,4 ohne signifikanten Unterschied, beim N-oxyd-Lost dagegen $I_4 = 4$. Damit können die Angaben von M. ISHIDATE und T. YOSHIDA[4]) über die große therapeutische Breite des N-oxyd-Lost bestätigt und präzisiert werden.

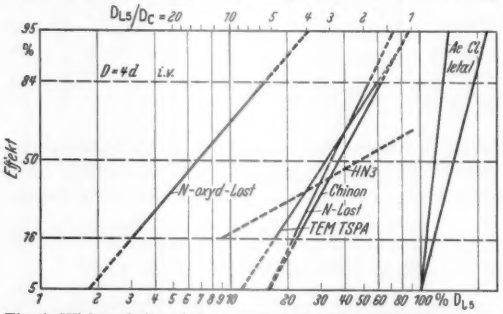


Fig. 6. Wirksamkeit und therapeutische Breite verschiedener Chemotherapeutika am YOSHIDA-Ascites-Sarkom der Ratte, Dosis auf vier Tage verteilt. Test: endgültige Heilung; Abszisse: Totaldosis in Prozenten der kleinsten letalen Dosis ($D_{L5} = 100\,\%$); Ordinate: Wirkungshäufigkeiten in Prozent; Rechts: letale Wirkungsgeraden von Ae = Äthylenimin-, Cl = Chloräthylamin-Verbindungen; Absolute D_{C50} [mg/kg]: N-oxyd-Lost = 5,4; N-Lost = 0,51; TEM = 0,54; TSPA = 3,1; Bis-äthyleniminchinon = 0,74

d) Die Wirkungsgeraden. Der Anstiegswinkel der Wirkungsgeraden, der die Größe der individuellen Variation für die betrachtete Wirkung angibt, ist nicht nur für die pharmakologische Charakterisierung, sondern auch für die praktische Therapie von großer Bedeutung (vgl. Fig. 1).

Ein Vergleich der nach R. PRIGGE und W. SCHÄFER[7]) berechneten Werte in der Tabelle 3 zeigt, daß die Winkel für die letalen Wirkungsgeraden bei den drei Chloräthylaminen mit 84° praktisch identisch sind, ebenso bei den drei Äthyleniminen mit 88°. Die Charakteristik ist also auffallend groß. Für die kurative Wirkung wurden dagegen an gleichem Tiermaterial in allen Fällen signifikant kleinere Werte gefunden. Sie liegen zwischen 70° und 78°. Die kurative Wirkung weist also eine erheblich größere individuelle Variation auf als die letale. Das scheint für die meisten Pharmaka zu gelten. Es deutet darauf hin, daß der Mechanismus der kurativen Wirkung von dem der letalen verschieden sein kann. Die Entscheidung dieser Frage ist für die Arzneimittelsynthese von großer Bedeutung, weil die Herstellung von Derivaten mit größerer therapeutischer Breite besonders aussichtsreich erscheint, wenn beide Wirkungsmechanismen verschieden sind.

Die Beobachtung, daß die Neigung der letalen Wirkungsgeraden für die Substanzen der einzelnen Gruppen praktisch identisch ist, gibt die Möglichkeit, die Wirkungsgeraden der kurativen Dosen bei den verschiedenen Substanzen jeweils auf eine gemeinsame Letalitätsgerade zu beziehen. Wird im Wahrscheinlichkeitsnetz stets die kleinste letale Dosis $D_{L5} = 100$ gesetzt, wie dies in Fig. 6 geschehen ist, so gibt die log-Abszisse die Dosen für jeden beliebigen kurativen Effekt bei allen Substanzen direkt in Prozenten ihrer kleinsten letalen Dosis (D_{L5}) an und damit stets die therapeutischen Breiten (obere Abszisse). Diese Art der Darstellung liefert ein sehr übersichtliches Bild für den Vergleich der wichtigsten pharmakologischen Daten bei den einzelnen untersuchten Substanzen. Im einzelnen zeigt Fig. 6 noch einmal die relativ große therapeutische Breite des N-oxyd-Lost am YOSHIDA-Sarkom.

e) Prüfung an verschiedenen Tumorarten. Die Tatsache, daß die einzelnen Tumoren gegenüber einem Chemotherapeutikum sehr verschieden empfindlich sind, macht eine Prüfung an *mehreren Tumorarten* notwendig[9]). In der Tabelle 4 sind die mittleren wirksamen Dosen der sechs untersuchten Substanzen am YOSHIDA-Ascites-Sarkom mit denen am wachsenden (3 bis 6 g) JENSEN-Sarkom und WALKER 256-Karzinom verglichen.

Das tris-β-Chloräthylamin hatte auch in der maximalen Dosierung keine sichere Wirkung. Beim vergleichend geprüften *s*-Trimethylolmelamin fanden wir an diesen Tumoren überhaupt keinen kurativen Effekt. N-Lost, N-oxyd-Lost, TEM, TSPA und das Äthyleniminchinon waren am JENSEN-Sarkom etwa ebenso wirksam wie am YOSHIDA-Sarkom, TEM sogar etwas

[9]) STOCK, C. C., K. SUGIURA, K. DOBRINER u. C. P. RHOADS: Acta Un. int. Canc. **7**, 539 (1951).

mehr. Am WALKER-Karzinom konnten wir nur noch mit N-oxyd-Lost und dem Chinon von G. DOMAGK sichere Heilungen erzielen. Die therapeutische Breite war beim N-oxyd-Lost etwa 5mal größer als beim Chinon.

Die experimentelle Prüfung der Chemotherapeutika gegen Tumoren erfolgt meist in der Weise, daß die Behandlung am Tage der Impfung bereits beginnt. Diese Anordnung hat durchaus auch eine praktische Bedeutung, z. B. für die Prüfung der Wirksamkeit eines „chemotherapeutischen Schutzes" bei Krebsoperationen, um zurückgebliebene oder verschleppte Krebszellen abzutöten und damit die spätere Entwicklung von Rezidiven oder Metastasen zu verhüten[10]). Darüber hinaus ist aber die Frage wichtig, ob auch bei wachsenden soliden Tumoren auf chemotherapeutischem Wege noch eine endgültige Heilung gelingt und bis zu welcher Größe der Tumoren das möglich ist.

Wir haben deshalb die Wirkung des N-oxyd-Lost am subkutan geimpften, solide wachsenden YOSHIDA-Sarkom sowie am JENSEN-Sarkom und WALKER-Karzinom untersucht. Dabei begann die Behandlung erst dann, wenn die Tumoren eine bestimmte Größe erreicht hatten. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 dargestellt. Das JENSEN-Sarkom und das WALKER-Karzinom ließen sich bis zu einem Tumorgewicht*) von 5 g noch in 75% der Fälle heilen. Über 12 g schwere Tumoren waren dagegen nicht mehr zu beeinflussen.

Das YOSHIDA-Sarkom sprach dagegen erstaunlich gut auf die Therapie mit N-oxyd-Lost an. Bis zu einem Tumorgewicht von 30 bis 40 g war durch N-oxyd-Lost in praktisch allen Fällen eine endgültige Heilung möglich. Das ist um so erstaunlicher, als derselbe Tumor in der Ascitesform auch bei maximaler Dosierung keine größeren Heilungsziffern liefert als 84%. Daraus folgt, daß die Empfindlichkeit eines Tumors gegenüber der Chemotherapie nicht nur von der Art der Zellen abhängt, sondern in starkem Maße auch von ihrer Lokalisation im Organismus.

Durch karzinogene Substanzen erzeugte Primärtumoren erwiesen sich bisher als resistent, und zwar gegen alle geprüften Substanzen in gleicher Weise. Im allgemeinen scheinen Tumoren gegen eine Chemotherapie um so empfindlicher zu sein, je bösartiger sie sind. Danach ist anzunehmen, daß Metastasen leichter zu beeinflussen sind als primäre Tumoren.

Die quantitative Prüfung von Chemotherapeutika liefert naturgemäß an solchen Impftumoren die klarsten Resultate, die auch nach dem Anwachsen noch in praktisch allen Fällen geheilt werden können. Aus diesem Grund bevorzugen wir das subkutane YOSHIDA-Sarkom und das JENSEN-Sarkom vor dem Ascites-Tumor.

Die Notwendigkeit, den Zeitfaktor zu berücksichtigen, läßt die Bestimmung der letalen und der kurativen Dosen bei Verteilung auf vier Tagesdosen als zweckmäßigste Methode erscheinen. Als „Schnelltest" empfehlen wir die Gabe von $^1/_3$ der mittleren letalen Dosis an vier aufeinander folgenden Tagen. Eine wirksame Substanz muß unter diesen Bedingungen vier von fünf Tieren endgültig heilen, ohne eines zu töten.

Tabelle 4. *Wirksamkeit und therapeutische Breite verschiedener Chemotherapeutika am* YOSHIDA-*Ascites-Sarkom* (Beginn der Therapie am Tage der Impfung), *am* JENSEN-*Sarkom und* WALKER *256-Karzinom* (Tumorgewicht bei Beginn 3 bis 6 g). D = Gesamtdosis auf vier Tage verteilt. 0 = endgültige Heilung in mehr als 40% nicht möglich

Tumor	Substanz					
	β-Chloräthylamine			*Äthylenimine*		
	tris-N-Lost	bis-N-Lost	N-oxyd-Lost	TEM	TSPA	Chinon
YOSHIDA-*Ascites-Sarkom*						
Kurative D_{50} mg/kg	0,7	0,51	5,4	0,54	3,1	0,74
D_{L50}/D_{C50}	1,1	4,8	21,5	3,8	4,2	3,3
JENSEN-*Sarkom*						
Kurative D_{50} mg/kg	0	1,0	5,0	0,3	3,0	1,0
D_{L50}/D_{C50}		2,5	23	6,8	4,3	2,3
WALKER *256-Karzinom*						
Kurative D_{50} mg/kg			10			1,0
D_{L50}/D_{C50}	0	0	12	0		2,3

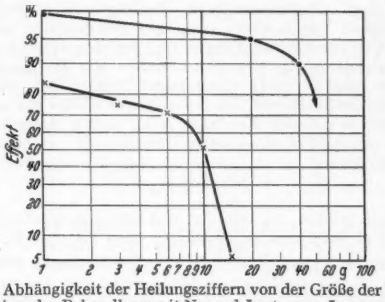


Fig. 7. Abhängigkeit der Heilungsziffern von der Größe der Tumoren bei Beginn der Behandlung mit N-oxyd-Lost. ×—× JENSEN-Sarkom; o—o subkutanes YOSHIDA-Sarkom; Abszisse: Gramm Tumorgewicht bei Beginn der Behandlung; Behandlungsdauer: 4 Tage

Zusammenfassung

1. Die pharmakologischen Grundlagen der Chemotherapie des Krebses werden theoretisch und experimentell untersucht mit dem Ziel, Kriterien für die zutreffende Beurteilung des therapeutischen Wertes von Krebsmitteln und rationelle Methoden für ihre Prüfung zu entwickeln.

2. Gemäß den Forderungen der Pharmakologie können Krebs-Chemotherapeutika nur dann als genügend charakterisiert gelten, wenn die vollständigen Dosis-Wirkungs-Kurven für die letale und kurative Wirkung vorliegen. Sie werden am Beispiel von drei β-Chloräthylaminen und drei Äthyleniminen experimentell bestimmt.

3. Alle geprüften Krebs-Chemotherapeutika besitzen stark kumulierende Eigenschaften. Sie werden durch die Größe des in einem Tage reversiblen Anteils der Wirkung („*R*-Wert") charakterisiert. Methoden zur Bestimmung des „*R*-Wertes" werden angegeben und an Beispielen angewendet.

4. Der therapeutische Wert eines Krebsmittels ist um so größer, je schneller die toxische Wirkung reversibel ist und je langsamer die kurative.

5. Die „zeitlose" Bestimmung der letalen und kurativen Dosen genügt bei kumulierenden Giften für die Ermittlung der „therapeutischen Breite" nicht. Die

*) Das Tumorgewicht bestimmten wir in der Weise, daß ein Modell aus Plastilin vom Tumor hergestellt und gewogen wurde. Unter Berücksichtigung des spezifischen Gewichts (2) ergab sich das Tumorgewicht. Die Methode ist einfach und sehr genau.

[10]) DRUCKREY, H.: Dtsch. med. Wschr. 1954, 1667.

notwendige Berücksichtigung des Zeitfaktors erfolgt am zweckmäßigsten bei Verteilung der Dosen auf vier Tage.

6. Unter diesen Bedingungen werden bei den geprüften Substanzen vollständige Wirkungskurven erhalten. Sie liefern im Wahrscheinlichkeitsnetz lineare Regressionen. Ihr Verlauf ist für die letalen Wirkungen signifikant steiler als für die kurativen.

7. Wird die letale $D_5 = 100$ gesetzt, so können die Wirkungsgeraden der kurativen Dosen aller geprüften Substanzen im gleichen Netz eingetragen werden. Auf diese Weise ist ein anschaulicher Vergleich der Wirksamkeit möglich. Dies wird für alle sechs geprüften Substanzen durchgeführt.

8. Unter den geprüften Substanzen besitzt das N-oxyd-Lost die größte therapeutische Breite am YOSHIDA-Ascites-Sarkom, am WALKER 256-Karzinom und am JENSEN-Sarkom. Das subkutane YOSHIDA-Sarkom konnte noch bis zu einem Gewicht von 40 g in praktisch allen Fällen geheilt werden.

9. Die theoretischen und experimentellen Ergebnisse führen zur Entwicklung neuer Kriterien für die Beurteilung des therapeutischen Wertes von Krebsmitteln.

Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.

Eingegangen am 18. Mai 1956

Kurze Originalmitteilungen

Für die Kurzen Originalmitteilungen sind ausschließlich die Verfasser verantwortlich

Berücksichtigung der systematischen Fehler bei den Fehlerangaben von Meßgrößen

Es sind in der Literatur nicht nur die Definitionen von Fehlermaßen (Meßunsicherheit, Fehlergrenze, Vertrauensbereich usw.) verschieden; auch ihre Handhabung und die Auswertung der Beobachtungen sind bei den einzelnen Verfassern uneinheitlich. Überdies beziehen sich die Ausgleichsverfahren, die auf dem GAUSSschen Prinzip des kleinsten Quadrates aufbauen, nur auf die *zufälligen* Fehler der aus den Meßgrößen erhaltenen Resultate $R(x)$, welche dann in Verbindung mit dem arithmetischen Mittelwert $\overline{R}$ im einfachsten Fall in der Form

$$R = \overline{R} \pm m_R$$

geschrieben werden. m_R bedeutet den mittleren quadratischen Fehler und wird aus n Messungen und $(n-\varrho)$ Kontrollmessungen zu $m_R = \left[\sum_i (x_i - \overline{x})^2/(n-\varrho)\right]^{\frac{1}{2}}$ berechnet, wenn die Zahl n genügend groß ist. Sonst muß für den Fall, daß die wahre Größe x nicht bekannt und n klein ist, dem mittleren Fehler m nach GAUSS noch ein Faktor $[n/(n-\varrho)]^{\frac{1}{2}}$ hinzugefügt werden.

Die *systematischen* Fehleranteile traten bisher in der Fehlerangabe nicht in Erscheinung, obgleich ihre Größe die der zufälligen Fehler (nicht selten erheblich) übersteigen kann. Deshalb wird vorgeschlagen, für eine vollständige (totale) Fehlerangabe die obige Schreibweise durch ein Glied für systematische Fehler, das als Klammerausdruck dem $\overline{R}$ hinzugefügt wird, zu erweitern:

$$R = \overline{R}\{1 + f(x)\} \pm m_R.$$

Der von den systematischen Fehlern der Meßwerte x_i herrührende Anteil ist zum Unterschied vom mittleren quadratischen Fehler m_R als prozentische Größe angegeben. $f(x)$ wird im allgemeinen einen Gang mit der Größe x aufweisen; im anderen Fall kann $f(x)$ durch $\sum_n \Delta x_n/x_n$ ersetzt werden. Die Abweichungen $f(x)$ enthalten das kritische physikalische Urteil des Experimentators über alle systematischen Fehlermöglichkeiten; sie werden als Fehlergrenzen bezeichnet.

Den stets unvermeidbaren zufälligen Fehlern, welche aber rechnerisch durch eine Mittelwertsbildung genügend verringert werden können, stehen die grundsätzlich korrekturfähigen systematischen Fehler gegenüber, die nicht durch Mittelung, sondern durch Rechnung oder durch Änderungen der physikalischen Versuchsbedingungen erkannt und beseitigt werden müssen. Beide Fehlerarten sind bezüglich ihrer Art und ihrer Korrekturfähigkeit vollständig verschieden, wie es GAUSS bereits klar ausgesprochen hat. Zu ihrer Systematisierung kann man jeweils die Unterteilung a) Subjektive Fehler, b) Apparative Fehler, c) Fehler des Meßverfahrens treffen und hat damit eine Richtschnur für die Fehlerdiskussion.

Die vorgeschlagene doppelte Fehlerangabe ergibt sich also zwangsläufig aus der Existenz der zwei voneinander unabhängigen Fehleranteile, der zufälligen und der systematischen Fehler, die im allgemeinen allen Meßgrößen anhaften. Auch wenn in speziellen Fällen die systematischen Fehler einmal verschwinden, sollte trotzdem das Resultat in der Form $R = \overline{R} \cdot \{1 + 0\} \pm m_R$ mitgeteilt werden.

Braunschweig, Horstblecke 36

HERMANN WEYERER

Eingegangen am 27. September 1956

Zur Frage der Elektronenemission von Katalysatoren

In den neueren Arbeiten über heterogene Katalyse[1],[2] wird angenommen, daß die Art und Konzentration der Elektronenfehlordnung an der Oberfläche eines Festkörpers für dessen katalytische Aktivität ausschlaggebend sind. Die von TAYLOR postulierten aktiven Zentren gelten als Orte mit besonders günstigen Elektronenaustauschbedingungen. Aus den Arbeiten der letzten Jahre auf dem Gebiet der sog. „Exoelektronen"-Emission geht hervor, daß die Exoelektronen aus Fehlstellen an der Oberfläche oder aus oberflächennahen Bereichen der Festkörper entstammen[3]. Es ist anzunehmen,

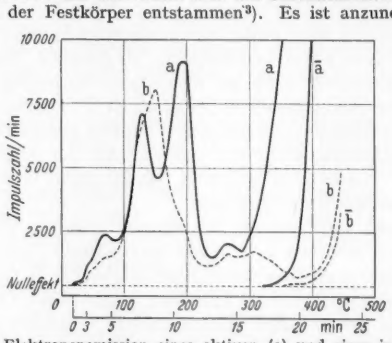


Fig. 1. Elektronenemission eines aktiven (a) und eines inaktiven (b) Silberkatalysators beim Erwärmen nach Röntgenbestrahlung. $\overline{a}$, $\overline{b}$ = RICHARDSON-Emission

daß die für die katalytische Aktivität und die für die „Exoelektronen"-Emission verantwortlichen Fehlstellen zumindest nicht unabhängig voneinander sind[3]. Experimentelle Ergebnisse, die diese Vermutung bestätigen, lagen aber bisher noch nicht vor. Es war nun der Zweck unserer Untersuchungen, katalytische Aktivität und „Exoelektronen"-Emission von Festkörpern miteinander zu vergleichen.

Als Modellfall diente die katalytische Umsetzung von Äthylen an Silberkontakten mit Luftsauerstoff zu C_2H_4O bzw. $CO_2 + H_2O$. Zum Nachweis der Emission wurde ein Zählrohr verwendet, dessen Füllung je nach Bedarf aus einem Gemisch von Argon + Alkohol oder Argon + Äthylen bestand. Zunächst wurde ein spektralreiner Silberkontakt untersucht, der bei 200° C das Äthylen zu etwa 90% umsetzte. Fig. 1a zeigt die Emissionskurve einer Probe, die selbst noch nicht in Reaktion

war, nach Anregung durch Röntgenstrahlung. Die Messung wurde in Argon/Alkohol ausgeführt. Nach einstündiger Erhitzung in Luft bei 300° C zeigt der Katalysator eine wesentlich geringere Aktivität (~10% Umsatz). Seine Emissionskurve ist in Fig. 1b (Zählgas: $Ar + C_2H_5OH$) dargestellt. Elektrolytsilber, das die gleiche chemische Zusammensetzung hatte wie die durch Reduktion von Silberoxyd gewonnenen Proben 1a und 1b, zeigte überhaupt keine Umsetzung. Die dazugehörige Emissionskurve ist in Fig. 2a (Zählgas: $Ar + C_2H_5OH$) dargestellt; in $Ar + C_2H_4$ erhielt man einen ganz analogen Kurvenverlauf. Aus den angeführten Messungen geht hervor, daß sich Katalysatoren gleicher chemischer Zusammensetzung, aber verschiedener Aktivität auch in ihrer Elektronenemission unterscheiden, und zwar besonders durch die energetische Lage und relative Höhe der Maxima. Die Natur der diesen Maxima

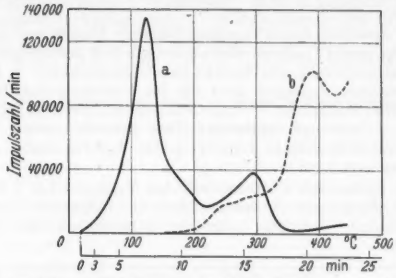


Fig. 2. a Elektronenemission von Elektrolytsilber nach Röntgenbestrahlung beim Erwärmen in $Ar + C_2H_5OH$. b Elektronenemission beim Erwärmen eines Silberkatalysators nach 24stündiger Reaktionsanregung

zuzuordnenden Fehlstellen und ihre Funktion bei der katalytischen Reaktion sollen durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Wird die Emission eines aktiven Silberkontaktes ermittelt, der bei 200° C 24 Std in Reaktion war, aber mit keiner der üblichen Methoden angeregt wurde, so zeigt sich beim Erwärmen ab 200° C eine starke Emission (Fig. 2b). Neben den bisher bekannten Methoden (Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen, Korpuskularstrahlen, mechanische Bearbeitung) hat sich damit auch der Ablauf einer an der Festkörperoberfläche katalysierten Reaktion als wirksam für die Anregung der „Exoelektronen"-Emission erwiesen. — Die angeführten Messungen zeigen, daß die Ermittlung der „Exoelektronen"-Emission ein neues Hilfsmittel für die Untersuchung von Katalysatoroberflächen darstellt. Die Methode ist für diesen Zweck von besonderem Interesse, da gerade die Fehlstellenstruktur an der Oberfläche bzw. in oberflächennahen Bezirken erfaßt wird. Die Anregung der „Exoelektronen"-Emission durch die Reaktion selbst verdient in dieser Hinsicht besondere Beachtung. — Wir danken Herrn Dr. K. Sigwart für Anregung und Förderung dieser Untersuchungen.

Gruppe Verfahrenstechnik der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen

H. Nassenstein und R. Menold

Eingegangen am 15. September 1956

[1]) Schwab, G. M.: Angew. Chem. **67**, 433 (1955).
[2]) Hauffe, K.: Angew. Chem. **67**, 189 (1955).
[3]) Nassenstein, H.: Z. Naturforsch. **10a**, 944 (1955).

A New Electronic Concept of the Aromatic Bond

The nature of the aromatic bond remains an interesting field of enquiry providing considerable scope for speculation. Kekule's formula for benzene is still the most useful concept in this field. Modern experimental techniques as well as theoretical considerations have confirmed its plane hexagonal structure in which three bonds of each C-atom are of a normal covalent type while the fourth bond "resonates" on either side of the C-atom. However, the structural theory in its present state of development is not adequate to account for all the peculiarities of the aromatic compounds. An altogether fresh approach based on the comparative study of the many physical and chemical properties of different aromatic systems has resulted in a novel concept which appears to account for most of these characteristic properties at least in a qualitative way.

In a previous communication[1]) it was shown that the electrons in ethylene couple at an angle through fixed planar orbits resulting in a decrease in the atomic radius. It appears that in benzene all the π electron orbits align themselves tangential to the molecular ring and normal to its plane as shown in Fig. 1. Identical conditions for interaction of the π orbits on either side result in a continuous type of coupling in which the π electrons move round the whole ring by crossing from the top of one C-atom to the bottom of the next and so on. The electrons on neighbouring C-atoms move in opposite directions as required by the essential condition for bond formation. The electrons on alternate atoms move in the same direction — three electrons moving in one direction and three in the opposite. The π electrons on any C-atom always move round it either clockwise or anticlockwise. Electrons in the para positions revolve in the same direction. At a particular moment all the π electrons would be on one side of the molecular plane, crossing over to the other side during the next instance. For an easy cross-over, three electrons moving in one direction would be slightly out of phase with those moving in the opposite direction. The continuous motion of the electrons in the circular orbit builds up a certain amount of puckering the amplitude of which is also sensitive to temperature and other forms of energy conditions.

The coupling of the π electrons through the two puckered molecular orbits is responsible for the greater stability or masked unsaturation of the molecule. The first stage in the

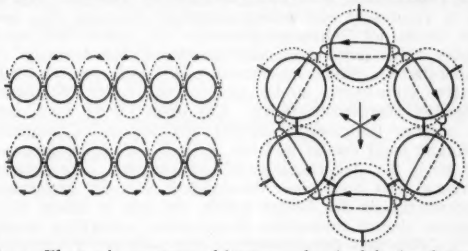


Fig. 1. Electronic structure of benzene. On the left the electrons are shown on an opened out C-atom chain

rupture of the aromatic bond corresponds to the breaking up of the molecular orbit which requires much higher energy than for a simple double bond. The moment the molecular orbit is broken, the whole of the molecule gets fully saturated as the subsequent steps require very much less energy.

The orbital magnetic moments of the six π orbits are completely compensated mutually as they are equivalent to three magnets aligned at 60° to each other with zero resultant moment in any direction. The spin of the electron in the molecular orbit is also completely neutralized (or it is perhaps zero) as the direction of revolution of the electron changes from clockwise to anticlockwise and vice versa at each cross-over to the next atom. Thus the molecule on the whole is completely diamagnetic. The Pascal's correction factor ($+5{\cdot}5 \times 3$) corresponding to three double bonds is absent. Benzene, however, exhibits a very large diamagnetic susceptibility normal to its molecular plane[2]). This in fact is compensated by a corresponding low value in the plane of the ring. This anisotropy has been explained[3]) by assuming that the π electrons contribute only in the normal direction as they form a planar circular orbit round the ring under the influence of the impressed field. These assumptions perhaps require reexamination as even the permanent puckered molecular orbit postulated here can as such account for the high value in the normal direction. There may be some other cause for the low value in the plane of the ring.

The modifications in the bond lengths, dipole moments and chemical character of the attached atoms are of similar nature as in vinyl chloride already described. Some of the properties of these compounds are, however, absent in vinyl derivatives as the double bond is easily destroyed. The distortions of the σ electrons in the C-atoms towards the centre of the benzene ring are mutually opposed and restricted. This results in the increase of C—C distance to 1·39 Å compared to 1·34 Å in ethylene. The distortions in the outward direction also get restricted if a heavier atom is substituted for H resulting in a further increase in bond length. Some of these observed changes are, however, controvertial and would be discussed separately. The effective radius of the C-atom in fact varies slightly according to the nature of the attached atom and also on the possibility of change in bond angles.

Extension of this concept to the condensed ring systems reveals another interesting electronic phenomenon which will be communicated shortly.

C-34 National Chemical Laboratory Colony, Poona 8, India

LAKHBIR SINGH

Eingegangen am 7. September 1956

[1]) SINGH, L.: Naturwiss. 43, 466 (1956).

[2]) RAMAN, C.V., and K.S. KRISHNAN: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A 113, 511 (1927).

[3]) PAULING, L.: J. Chem. Physics 4, 673 (1936). — LONSDALE, K.: Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A 159, 149 (1937).

Plastisches Verhalten von Nickelkristallen unter Magnetisierung

Verformt man einen Nickelkristall im Kriechversuch nach der Methode der Lastinkremente[1]) entweder unter einem konstanten äußeren Magnetfeld oder ohne dieses um mehrere Prozent und wartet, bis der letzte Kriechvorgang weitgehend abgeklungen ist, so zeigt er bei Änderung des magnetischen Zustandes folgendes Verhalten:

1. Ändert man das Feld H stetig von 0 bis zu einem Endwert H_0 bzw. von H_0 bis 0, so dehnt sich der Kristall plastisch um einen Betrag $\Delta\varepsilon_1$, wobei etwa $|dH/dt| \approx d\varepsilon/dt$. Eine erneute stetige Feldänderung im entgegengesetzten Sinne (die Feldrichtung wird nicht umgekehrt), also z.B. von H_0 bis 0, verursacht eine weitere plastische Dehnung $\Delta\varepsilon_2$, usw. Die Größe der Dehnungsinkremente $\Delta\varepsilon_i$ nimmt mit wachsender Zahl i der aufeinanderfolgenden Feldänderungen ab. Dabei sind die Werte $\Delta\varepsilon_i$, welche zu den Änderungen 0 bis H_0 gehören, stets kleiner als die anderen und werden bald negativ (negative Magnetostriktion!). Für etwa $i \gtrsim 15$ wird dann ein stabiler Endzustand erreicht, bei dem keine plastische Dehnung mehr erfolgt und der Kristall auf Feldänderungen nur noch mit der Magnetostriktion reagiert. Der gesamte Vorgang zeigt noch eine Abhängigkeit von der Änderungsgeschwindigkeit des Feldes dH/dt, die sich in einem überlagerten kleinen reversiblen Kriecheffekt bemerkbar macht.

2. Wenn man den Kristall aus dem nach Ziff. 1 hergestellten Zustand, bei dem eine plastische Dehnung unter konstanter Last weit über die normale Kriechdehnung hinaus erfolgt ist, weiter verformt, so macht die Verfestigungskurve einen Sprung nach oben und verläuft dann wieder mit etwa der ursprünglichen Steigung weiter.

3. Auf eine einmalige plötzliche Änderung des Feldes bei dem eingangs beschriebenen Zustand des Kristalles, d.h. Zu- oder Abschalten von H_0, reagiert der Kristall so, als ob eine neue Zusatzlast aufgebracht worden wäre, d.h. mit einem normalen Kriechvorgang.

Diese Versuche wurden durch eine Diskussion im Institut für theoretische und angewandte Physik angeregt, auf Grund eines Kolloquiumvortrages, den Herr Professor KERSTEN kürzlich in Stuttgart über Fragen der Magnetisierungskurve in Verbindung mit der Versetzungstheorie hielt.

Herrn Professor U. DEHLINGER danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn H. DIETRICH und besonders Herrn J. MEISSNER bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung der nicht einfach herzustellenden Nickelkristalle. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für materielle Unterstützung.

Institut für Theoretische und Angewandte Physik der Technischen Hochschule und Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

HUBERT BLANK

Eingegangen am 22. September 1956

[1]) Siehe z.B. WYATT, O.: Proc. Phys. Soc. B 66, 459 (1952) oder BAUSER, M.: Diss. Stuttgart 1953.

Eine Reihe von neuen Verbindungen mit apatitartiger Struktur

Bei der Untersuchung der PbO-reichen Ecke (100 bis 50 Mol-% PbO) des Dreistoffsystems $PbO-P_2O_5-SiO_2$[1]) stellte sich heraus, daß dieses Gebiet zum großen Teil durch das Ausscheidungsfeld der ternären Verbindung $5\,PbO \cdot P_2O_5 \cdot SiO_2$ beherrscht wird. Diese Verbindung erstarrt aus der Schmelze in hexagonalen Nadeln oder Säulen, die bis zu mehreren Millimetern lang werden. Die nähere Untersuchung[2a]) ergab: keine Umwandlungspunkte, kongruenter Schmelzpunkt bei 1016° C; optisch einachsig; Doppelbrechung 0,034; Lichtbrechung zwischen 2,0 und 2,1; gerade Auslöschung. Hexagonales Gitter mit den Gitterkonstanten $a = 9{,}79$ Å, $c = 7{,}32$ Å, $c/a = 0{,}748$; Auslöschungen $(000\,l)$ mit $l = 2n + 1$, eventuell sind aber auch diese noch ganz schwach vorhanden. LAUE-Symmetrie (aus LAUE- und WEISSENBERG-Aufnahmen) $6/m$. Mögliche Raumgruppen sind daher $P6 = C_6^1$, $P6_3 = C_6^6$, $P\bar{6} = C_{3h}^1$, $P6/m = C_{6h}^1$, $P6_3/m = C_{6h}^2$; wahrscheinliche Raumgruppen bei Erfüllung der Auslöschung $P6_3$ und $P6_3/m$, bei Nichterfüllung sind diese auszuschließen. Die WEISSENBERG-Aufnahmen zeigen fast die Symmetrie $6/mmm$, die Abweichungen der Intensitäten von dieser Symmetrie sind gering, aber deutlich.

Die zweidimensionale PATTERSON-Projektion auf die $a-b$-Ebene ergibt nach ihrer Entfaltung die Bleilagen, die den Lagen des Ca im Apatit bzw. denen des Pb im Pyromorphit entsprechen. Da das (Si, P):O-Verhältnis 1:4 ist, dürfte die Verbindung also $Pb_5(SiO_4)\,(PO_4)_3$ zu schreiben sein und ihr die Apatitstruktur zukommen, wobei die Halogenplätze frei bleiben.

Im Anschluß daran tauchten folgende Fragen auf: 1. Sind die SiO_4- und PO_4-Tetraeder statistisch auf den PO_4-Plätzen des Apatits verteilt oder besteht eine Überstruktur? 2. Lassen sich genauere Aussagen über die im Pyromorphitgitter nur mangelhaft bekannten P- und O-Lagen machen? 3. Läßt sich Si bzw. P isomorph vertreten? (Eine kristallchemisch außerordentlich interessante Frage.) 4. Ist das Pb durch andere Kationen ersetzbar?

Wir haben uns zunächst mit den Fragen 1 bis 3 befaßt, die eng miteinander verbunden sind, und haben die folgenden Verbindungen aus der Schmelze synthetisiert und untersucht[2b]):

	Smp. (° C)	Gitterkonstanten (Å)		
$Pb_5(SiO_4)(VO_4)_2$	882	$a = 9{,}99$	$c = 7{,}35$	$c/a = 0{,}736$
$Pb_5(SiO_4)(AsO_4)_2$	986	10,02	7,38	0,737
$Pb_5(GeO_4)(PO_4)_2$	1003	9,88	7,32	0,741
$Pb_5(GeO_4)(VO_4)_2$	913	10,06	7,37	0,733
$Pb_5(GeO_4)(AsO_4)_2$	992	10,10	7,40	0,733

Alle diese Verbindungen lassen sich in ähnlich leichter Weise wie das Silikophosphat erhalten. Nicht dagegen gelang die Darstellung eines entsprechenden Bleisilikoantimonats. Damit ist die Frage 3 bereits beantwortet. Zusätzlich wurden die Mischkristalle

	Smp. (° C)	a	c	c/a
$Pb_5(SiO_4)(PO_4)(VO_4)$	944	9,88	7,33	0,742
$Pb_5(Si_{\frac{1}{2}}Ge_{\frac{1}{2}}O_4)(PO_4)_2$	1008	9,81	7,30	0,744
$Pb_5(Si_{\frac{1}{2}}Ge_{\frac{1}{2}}O_4)(PO_4)(AsO_4)$ . .	990	9,92	7,34	0,740

hergestellt, die in ihrem Verhalten vollkommen mit den anderen Verbindungen übereinstimmen. Es dürfte also vollständige Vertretbarkeit von Si und Ge sowie von P, V und As vorliegen, während sich das Antimon erwartungsgemäß anders verhält. Ob Sb an Stelle von As zu einem kleinen Teil in das Gitter eintreten kann, muß noch geprüft werden.

Frage 1 war am Silikophosphat nicht zu entscheiden, da Si und P röntgenographisch praktisch nicht zu unterscheiden sind (vor allem bei Gegenwart von so viel Blei) und eine Überstruktur daher nur aus einer Abweichung von der hexagonalen Symmetrie zu schließen gewesen wäre. Diese wurde jedoch nicht beobachtet. Da auch die WEISSENBERG-Aufnahmen der anderen Verbindungen und der Mischkristalle streng hexagonal sind, die Intensitätsverhältnisse aber merklich abweichen von denen des Silikophosphats, muß man eine statistische Verteilung der in Frage kommenden Tetraeder annehmen.

Nun ergibt sich vielleicht auch die Möglichkeit, durch Differenz-PATTERSON-Diagramme genauere Aussagen über die Lage der Tetraederschwerpunkte zu gewinnen. Die Arbeit hieran ist im Gange.

Mit Versuchen zur Einführung anderer Anionen an Stelle der oben verwendeten haben wir begonnen; sie führten bisher zu keinen verwandten Verbindungen. Wir sind aber auch bemüht, das Blei durch andere Metallionen zu substituieren, im Falle der Erdalkalien werden die Untersuchungen durch die hohen Schmelz- bzw. Sintertemperaturen sehr erschwert. Die Syntheseversuche werden jedoch auch hier fortgeführt, ebenso laufen Versuche über den gekoppelten Ersatz von Kationen und Anionen.

Für die Technik sind das Bleisilikophosphat und das Bleisilikoarsenat möglicherweise als Ausscheidungstrübungen bleihaltiger Silikatschmelzen, z.B. bei gewissen Opalgläsern und

bei Zifferblattemails, von praktischem Interesse. Die Ausscheidungen waren bisher allgemein für Bleiorthophosphat und Bleiorthoarsenat[3]) gehalten worden, was sicher nicht zutrifft. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse könnte es sich dabei zum Teil um die oben beschriebenen Verbindungen handeln. Doch ist es uns auch gelungen, Blei-Alkali-Phosphate bzw. Arsenate herzustellen, die ähnlich gebaut sind und deren Ausscheidung ebenfalls als Ursache der Trübung in Frage kommt. Hierüber wird später berichtet werden.

Max-Planck-Institut für Silikatforschung, Würzburg

H. WONDRATSCHEK und L. MERKER

Eingegangen am 1. Oktober 1956

[1]) PAETSCH, H.H., u. A. DIETZEL: Glastechn. Ber. **29**, 345 (1956). — PAETSCH, H.H.: Diss. Clausthal 1955.

[2]) a) OPPERMANN, I., L. MERKER, H.H. PAETSCH u. H. WONDRATSCHEK: In Vorbereitung. — b) OPPERMANN, I., L. MERKER u. H. WONDRATSCHEK: In Vorbereitung.

[3]) ROOKSBY, H.P.: J. Soc. Glass Technol. **23**, 76 (1939).

Über die Entstehung des Hoch-Cristobalits in Rōseki-Schamotte *)

Während wir bei den mineralogischen Untersuchungen über einige Arten von kaolinitischem Rōseki-Schamotte**) Pulveraufnahmen und auch spektrometrische Messungen mit GEIGER-Zählrohren durchführten, bemerkten wir, daß der dabei entstandene Cristobalit die Hoch-Typ-Modifikation zeigte. Weil, wie bekannt, beim Cristobalit der Übergang

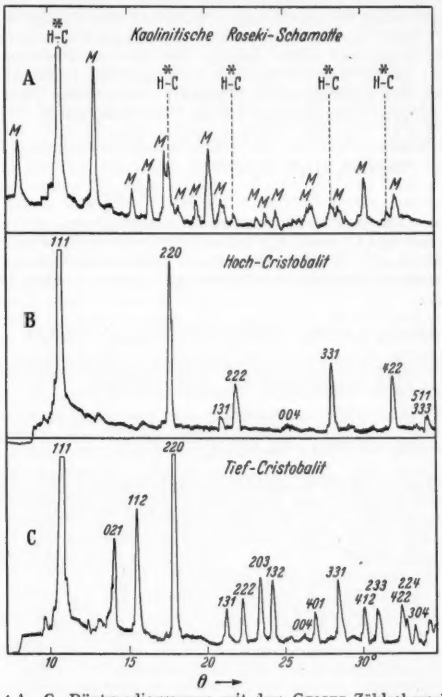


Fig. 1 A—C. Röntgendiagramme mit dem GEIGER-Zählrohrspektrometer. CuK_α-Strahlen. A Rōseki-Schamotte (H—C Hoch-Cristobalit; *M* Mullit). B Hoch-Cristobalit (bei 300° C). C Tief-Cristobalit (Zimmertemperatur)

Hoch⇌Tief mit sehr großer Umwandlungsgeschwindigkeit erfolgt, wandelt sich der Hoch-Cristobalit, welcher bei der Erhitzung mit steigender Temperatur entsteht, zur Tief-Modifikation um, und bei Zimmertemperatur ist er nicht zu erkennen. In der oben erwähnten Probe gibt es aber auch bei Zimmertemperatur den Hoch-Typ; über dieses interessante Ergebnis wollen wir hier kurz berichten.

Tabelle 1 (nach HIROSHI SAINO) zeigt die chemische Zusammensetzung dieses Rōseki-Schamottes; sie steht der der gebrannten Kaolinstoffe nahe. Der größere Gehalt an Alkali ist bemerkenswert. Bei Beobachtungen mit dem Polarisationsmikroskop ließ sich feststellen, daß feinfaserige Diaspor-Pseudomorphe und Mullit in feinkörniger Substanz mit

Tabelle 1. *Die chemische Zusammensetzung des Rōseki-Schamottes*

SiO_2	Al_2O_3	Fe_2O_3	CaO	MgO	TiO_2	Na_2O	K_2O	Summe
57,78	42,43	0,02	Sp.	0,01	0,11	0,39	0,17	100,91

äußerst niedrigen Brechungsindizes (Größe ungefähr 1 μ) verbunden nebeneinander zwischen den Martixstoffen sich entwickelten. Fig. 1 zeigt die Angaben des GEIGER-Zählrohrspektrometers bei der Probe und dem Cristobalit aus entglasten Kieselglas. Es fanden sich da, wie man an diesem Pulverdiagramm sieht, neben Linien, die den Reflexen des Mullit[1])-Kristalls entsprechen, die Reflexe 2,51 kX, 2,07 kX, 1,63 kX und 1,46 kX (in Fig. 1 mit Stern gezeichnet), welche für Hoch-Cristobalit charakteristisch und von den Reflexen des Tief-Cristobalits deutlich unterscheidbar sind. Die Diagramme sind im Einklang mit früheren [2]) und mit unseren Daten des Hoch-Cristobalits. Das Vorkommen[3]) von Reflexen bei 4,10 kX mag etwa teilweise der Beimischung von Tief-Cristobalit zuzuschreiben sein.

Wie und warum Cristobalitkristalle im Falle dieses Rōseki-Schamottes in der Form der Hoch-Typ-Modifikation unzerstört geblieben sind, müssen weitere Forschungen klären.

Mineralogical Laboratory, Tokyo Institute for Technology, Ookayama, Meguru-Ku, Tokyo (Japan)

MASARU ŌMURE, SUSUMU OOKAWARA und SHINICHI IWAI

Eingegangen am 15. Juni 1956

*) Der Rōseki ist eine Gesteinsart hydrothermalen Ursprungs, die meist aus Pyrophillit mit geringerem Anteil von Kaolin und Diaspor besteht.

**) Dieser wurde bei 1300° C für einige Stunden erhitzt und dann im elektrischen Ofen allmählich abgekühlt.

[1]) MCVAY, T.N.: J. Amer. Ceram. Soc. **11**, 224 (1928).

[2]) WYCKOFF, R.W.G.: Amer. J. Sci. **9** [5], 448 (1925).

[3]) RAMAN, C.V., and A. JAYARAMAN: Indian Acad. Sci. **37**, 101 (1953).

Diskrete Titanoxydphasen im Zusammensetzungsbereich $TiO_{1,75}$-$TiO_{1,90}$

Im Rahmen eines Untersuchungsprogrammes, das im hiesigen Institut mit finanzieller Unterstützung des Schwedischen Naturwissenschaftlichen Forschungsrats ausgeführt wird, ist im System Titan-Sauerstoff im Zusammensetzungsbereich $TiO_{1,75}$ bis $TiO_{1,90}$ die Existenz mehrerer neuer Phasen nachgewiesen worden, über die hier kurz berichtet werden soll.

Eine große Anzahl von Mischungen TiO_x von Titandioxyd (Anatas) und Titanmonoxyd, von analytisch festgestellter Zusammensetzung, wurde in abgeschmolzenen, evakuierten Quarzröhrchen mehrere Tage bei 1100° C erhitzt. Die Phasenanalyse wurde röntgenographisch mit Hilfe einer GUINIER-Kamera mit streng monochromatischer Cu$K\alpha_1$-Strahlung ausgeführt. Die Diffraktionsbilder der Präparate waren alle ziemlich kompliziert und zeigten gewisse Ähnlichkeiten mit dem des Rutils. Eine Analyse der Diagramme zeigte die Existenz einer Reihe von diskreten Phasen. Hierbei erwies sich das Studium des mit der GUINIER-Kamera erreichbaren Kleinwinkelbereiches als besonders vorteilhaft.

Die Zusammensetzungen der Einphasengebiete wurden durch Vergleich der Photogramme von Präparaten mit sehr kleinen Unterschieden der Zusammensetzung (Δx bis an 0,002) festgestellt. Die Homogenitätsbereiche müssen sehr eng sein, da die Linienlagen der verschiedenen Phasen sich immer als konstant erwiesen. Die experimentell festgestellten Zusammensetzungen der diskreten Phasen sind in folgender Übersicht wiedergegeben:

TiO_x*)	$(2n-1)/n$	Ti_nO_{2n-1}	TiO_x*)	$(2n-1)/n$	Ti_nO_{2n-1}
1,752	1,750	Ti_4O_7	1,875	1,875	Ti_8O_{15}
1,799	1,800	Ti_5O_9	1,889	1,889	Ti_9O_{17}
1,837	1,833	Ti_6O_{11}	1,902	1,900	$Ti_{10}O_{19}$
1,858	1,857	Ti_7O_{13}			

*) TiO_x (beobachtet).

Es ist auffallend, daß diese Zusammensetzungen innerhalb der experimentellen Unsicherheit mit einer generellen Formel Ti_nO_{2n-1} vereinbar sind. Eine ähnliche „homologe" Serie ist früher im System Molybdän-Wolfram-Sauerstoff nachgewiesen worden, wo die Phasen $(Mo, W)_nO_{3n-1}$ ($n = 8, 9, 10, 11, 12$ und 14) alle nach demselben mit der Wolframtrioxydstruktur verwandten Prinzip aufgebaut sind[1]). Wolframtrioxyd kann als Endglied dieser Serie ($n = \infty$) betrachtet werden. Die

Ähnlichkeit der Röntgendiagramme der verschiedenen Phasen Ti_nO_{2n-1} mit dem des Rutils macht es wahrscheinlich, daß das Bauprinzip dieser Serie Züge der Rutilstruktur besitzt.

Durch Einkristalluntersuchungen ist es möglich gewesen, die Formel der Phase Ti_5O_9 zu bestätigen. Die Symmetrie dieser Verbindung hat sich als triklin erwiesen; die Elementardimensionen sind:

$$a = 5{,}712\,\text{Å} \quad b = 7{,}299\,\text{Å} \quad c = 7{,}988\,\text{Å}$$
$$\alpha = 93{,}^\circ91 \quad \beta = 97{,}^\circ32 \quad \gamma = 112{,}^\circ56.$$

Die experimentell gefundene Dichte von 4,17, die von EHRLICH[2]) für ein Titanoxyd der Zusammensetzung $TiO_{1,80}$ angegeben worden ist, steht in guter Übereinstimmung mit der für einen Zellinhalt von 2 Ti_5O_9 berechneten (4.20).

Innerhalb des vorliegenden Oxydforschungsprogramms ist von G. ANDERSSON im System Vanadium-Sauerstoff eine ähnliche Reihe von Oxyden ($VO_{1,75}$, $VO_{1,80}$, $VO_{1,84}$, $VO_{1,86}$ und $VO_{1,87}$) nachgewiesen worden[3]). Für die Phase $VO_{1,80}$ konnten, ausgehend von den für Ti_5O_9 erhaltenen Elementardimensionen, das Pulverphotogramm indiziert und die folgenden Zellkonstanten berechnet werden:

$$a = 5{,}465\,\text{Å} \quad b = 7{,}001\,\text{Å} \quad c = 7{,}825\,\text{Å}$$
$$\alpha = 94{,}^\circ10 \quad \beta = 97{,}^\circ65 \quad \gamma = 109{,}^\circ03.$$

Die Phase $VO_{1,80}$ ist offenbar mit Ti_5O_9 isomorph, und die Formel V_5O_9 wird somit bestätigt. Die experimentell gefundene Dichte von 4,72 stimmt mit der berechneten (4,76) gut überein. Die Ähnlichkeiten der Röntgendiagramme machen es sehr wahrscheinlich, daß Isomorphie zwischen sämtlichen entsprechenden Phasen der beiden Titan- und Vanadiumoxydserien vorliegt.

Ein vollständiger Bericht unserer Arbeiten über das System Titan-Sauerstoff wird später in Acta Chem. Scand. erscheinen.

Institut für Anorganische und Physikalische Chemie der Universität, Stockholm

STEN ANDERSSON und ARNE MAGNÉLI

Eingegangen am 26. September 1956

[1]) MAGNÉLI, A.: Acta crystallogr. 6, 495 (1953). — MAGNÉLI, A., B. BLOMBERG-HANSSON, L. KIHLBORG u. G. SUNDKVIST: Acta chem. scand. 9, 1382 (1955).

[2]) EHRLICH, P.: Z. Elektrochem. 45, 362 (1939).

[3]) ANDERSSON, G.: Acta chem. scand. 8, 1599 (1954).

Identity of Nocerite and Fluoborite

Nocerite is described in the handbooks of Mineralogy[1]) as a complex oxyfluoride of Ca and Mg, of the composition $Mg_3Ca_3O_2F_8$. Synthetic attempts with the purpose to study the stability of this compound were always in vain. The mixture of the ingredient oxides and fluorides did not react to form an oxyfluoride. Natural nocerite (a representative sample of which we owe to Dr. CL. FRONDEL, Harvard University) is intimately intergrown with CaF_2. It was not possible to remove this contamination entirely by the use of heavy solutions or by centrifugation. The mineral did not change in its physical-chemical character if heated in closed platinum containers up to 1000° C. A partial fusion then occurs, and there solidified material shows the unchanged X-ray pattern of the initial nocerite $+ CaF_2$. If, however, the heating was done in an open crucible to 900° C. for several days a fundamental change took place. The interference lines of nocerite and CaF_2 gradually disappeared and those of MgO and $Ca_3(BO_3)_2$ appeared increasing with time in intensity. This fact makes evident that an important content of B_2O_3 in nocerite has been overlooked by previous investigators. It was considered that CaF_2 if heated at the open air is changed to CaO which reacts with a magnesium borate mineral, or a complex compound of a borate with magnesium fluoride. The only mineral of this character existing is fluoborite, $Mg_3(BO_3)_2 \cdot 3\,Mg(OH, F)_2$ which is known from Sweden[2]), Malaya[3]), and Sterling Hills, N. J.[4]). The extensive examination of the properties of nocerite, as well as a semi-quantitative spectrographic analysis of this mineral gave evidence that nocerite is in reality a fluoroborate mineral, not an oxyfluoride, and must be identical with fluoborite. It is the F-end member of the isomorphous series indicated by the general formula given for fluoborite. In nature, it occurs with varying ratios OH/F. This identity is confirmed by a complete synthesis of the pure end-member, $Mg_3(BO_3)_2 \cdot 3\,MgF_2$. The previous determinations of the optical constants for nocerite and fluoborite (see the DANA handbook) are in complete agreement with this theory. The X-ray data and the constants of the elementary cells[5]) are identical for both minerals. The isomorphous replacement of F^- by OH^- is indicated by a slight shift of the interference lines to smaller 2ϑ values. The theory of the isomorphous relation in the fluoborite group[6]) is fully established, and extended to include nocerite as the F-end member. A detailed account of this work is to be published at a later date.

Institute of Silicate Research, University of Toledo, Toledo 6, Ohio, USA.

CESARE BRISI and WILHELM EITEL

Eingegangen am 24. September 1956

[1]) DANA's „System of Mineralogy", 7th ed. 1944, 1951, pp. 85f.; 369f.

[2]) GEIJER, P.: Sver. Geol. Undersökng. Årsbok 20, 26 (1926).

[3]) JOHNSTON, R. W., and C. E. TILLEY: Geol. Mag. 77, 141 (1940).

[4]) BAUER, L. H., and H. BERMAN: Amer. Mineralogist 14, 165 (1929).

[5]) For nocerite: A. SCHERILLO, Periodico Mineral. 9, 229 (1938). For fluoborite: G. AMINOFF, in P. GEIJER[2]); further Y. TAKEUCHI, Acta crystallogr. 3, 208 (1950).

[6]) SCHALLER, W. T.: Amer. Mineralogist 27, 483 (1942).

Über die Stabilität der S—O—S-Bindung in Polyschwefelsäurederivaten

Beim Studium der Umsetzungen von Polyschwefelsäurederivaten mit Ammoniak zeigte sich, daß die S—O—S-Brücke in den Verbindungen $S_3O_8F_2$, $S_2O_5Cl_2$ und $O_2S(H_3CNSO_2)_2O$ ammonolytisch aufgespalten wird. Trisulfurylfluorid, $S_3O_8F_2$, reagiert nicht mit gasförmigem, gelöstem oder flüssigem NH_3 zum Diamid der Trischwefelsäure; stattdessen findet vollkommene Aminolyse statt. Infolge der festeren Bindung des Fluors an den Schwefel verläuft die Umsetzung jedoch anders als bei der kürzlich von LEHMANN[1]) untersuchten Reaktion des $S_3O_8Cl_2$; hauptsächlich erfolgt Umsetzung nach:

$$\left.\begin{array}{l} 2\,S_3O_8F_2 + 10\,NH_3 \rightarrow 2\,FSO_3NH_4 + 2\,HF + \\ \qquad H_2NSO_3NH_4 + O_2S(NH_2)_2 + \\ \qquad\qquad H_2N-SO_2-N(NH_4)-SO_3NH_4\,. \end{array}\right\} \quad (1)$$

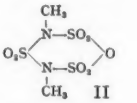
Einen ähnlichen Reaktionsverlauf beobachteten wir auch zwischen $S_2O_5Cl_2$ und NH_3. Die nach HAYEK und Mitarbeitern[2]) gemäß Gl. (2) mit 90%iger Ausbeute verlaufende Bildung von Pyrosulfamid konnten wir bei unsern Versuchen nicht beobachten.

$$S_2O_5Cl_2 + 6\,NH_3 \rightarrow [S_2O_5(NH)_2](NH_4)_2 + 2\,NH_4Cl. \quad (2)$$

Die auch bei dieser Umsetzung immer beobachtete Aminolyse läßt sich am besten durch Gl. (3) beschreiben.

$$\left.\begin{array}{l} 2\,S_2O_5Cl_2 + 12\,NH_3 \rightarrow O_2S(NH_2)_2 + H_2NSO_3NH_4 + \\ H_2N-SO_2-N(NH_4)-SO_3NH_4(I) + 4\,NH_4Cl. \end{array}\right\} \quad (3)$$

Neben den bekannten Spaltprodukten Sulfamid und Amidosulfonat entsteht noch das Diammonium-salz des bisher unbekannten Monamids der Imidosulfonsäure (I); dieses ist mit dem von HAYEK beschriebenen Ammoniumsalz des Pyrosulfamids isomer. Die S—O—S-Brücke ist auch in zyklischen Dischwefelsäurederivaten gegenüber NH_3 nicht beständig. N.N'-Dimethylsulfamid-disulfonsäure-anhydrid (II) reagiert mit NH_3 unter völliger Zerstörung der Ringmolekel, hierbei werden Dimethylsulfamid, Sulfamid, N-Methylsulfaminsäure und Amidosulfonsäure gebildet.



II

Die S—O—S-Bindung erweist sich danach gegen Ammonolyse viel unbeständiger als die P—O—P-Bindung in Polyphosphorsäurederivaten, wie ein Vergleich mit der von GOEHRING[3]) studierten Reaktion zwischen dem Chlorid der Diphosphorsäure und NH_3 zeigt. Hierbei entsteht in glatter Reaktion das Tetra-amid der Diphosphorsäure.

Eine ausführliche Mitteilung dieser Arbeit erfolgt in der Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie.

Chemisches Institut der Universität, Anorganische Abteilung, Heidelberg

ROLF APPEL, GÜNTHER VOIGT und EL HANAFY SADEK

Eingegangen am 21. September 1956

[1]) LEHMANN, H. A., u. U. LADWIG: Z. anorg. allg. Chem. 284, 1 (1956).

[2]) HAYEK, E., A. ENGELBRECHT u. F. WAGNER: Mh. f. Chemie 83, 939 (1952).

[3]) GOEHRING, M., u. K. NIEDENZU: Chem. Ber. 89, 1771 (1956).

Über ein einfaches Darstellungsverfahren von Phenolphthalein-dibutyrat

Wir haben bereits früher ein photometrisches Meßverfahren zur Bestimmung von geringen Esterasemengen in tierischen und pflanzlichen Geweben und Mikroorganismen entwickelt, wobei als Substrat Phenolphthalein-dibutyrat verwendet wurde[1]). Die zunehmende Anwendung dieser Methode bei routinemäßigen Arbeiten, z. B. über den Ablauf der Esteraseinaktivierung in tierischen und pflanzlichen Geweben und in Mikroorganismen während einer feucht-thermischen Behandlung[2]) oder in der klinischen Forschung[3]), speziell für diagnostische Zwecke[4]), beruht offenbar darauf, daß der Einfluß unbekannter Folgereaktionen wegen des Nichtvorkommens von Phenolphthalein in tierischen und pflanzlichen Geweben ausgeschaltet wird. Demgemäß sind auch die Meßwerte eindeutig und genau feststellbar, wobei noch hinzukommt, daß photometrische Messungen von Farbstärken zu den einfachsten, schnellsten und empfindlichsten Analysenmethoden gehören. Das einsetzende allgemeine Interesse an der Methode und die in diesem Zusammenhang eingegangenen Anfragen in- und ausländischer Forschungsinstitute[5]) nach einer vereinfachten Darstellung des Substrates gibt uns Veranlassung, über ein einfaches Verfahren zur Darstellung des Phenolphthaleindibutyrates zu berichten.

Arbeitsvorschrift. Zur Darstellung des Phenolphthaleindibutyrats geht man so vor, daß man die Reaktionsteilnehmer (Phenolphthalein, Buttersäure und Thionylchlorid) im entsprechenden Mengenverhältnis in der Wärme (Wasserbad) unter Rückfluß in Reaktion treten läßt. Als Beispiel diene die nachstehende Vorschrift: Dem Gemisch von 10 g Thionylchlorid reinst (Merck) und 6 g Buttersäure (normal), reinst, frei von Capron- und Essigsäure (Merck), werden in einem 500 cm³ Rundkolben unter Rühren 10 g Phenolphthalein, Indikator (Merck), hinzugegeben. Dann wird der mit einem Rückflußkühler versehene Kolben bis zu etwa $^2/_3$ seiner Höhe in ein schwach siedendes Wasserbad unter Schütteln eingetaucht und 3 Std lang erhitzt. Während dieser Zeit ist in Abständen von etwa 15 min der Kolben mit aufgesetztem Rückflußkühler kräftig zu schütteln. Das Reaktionsprodukt zeigt am Schluß eine dickflüssige Konsistenz. Die Arbeiten sind unter einem Abzug durchzuführen, wobei das beim Reaktionsablauf entbundene Schwefeldioxyd-Chlorwasserstoff-Gemisch auch noch auf Wasser zu leiten ist. Nun wird der sirupöse Rückstand nach dem Abkühlen in 200 cm³ Äther gelöst und die Lösung im Scheidetrichter 6mal mit 200 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, wobei man zur Brechung der auftretenden Emulsion dem Waschwasser jedesmal etwas chemisch reines Kochsalz zusetzt. Sodann wird die ätherische Lösung mit geglühtem, d.h. wasserfreiem Natriumsulfat entwässert, abfiltriert, das abgetrennte Natriumsulfat 3mal mit wasserfreiem Äther gewaschen und der Äther im Vakuum bei Zimmertemperatur abgedampft. Hierauf löst man den sirupösen, nahezu farblosen Rückstand in wenig wasserfreiem Methylalkohol auf und läßt die Lösung bei 0° C stehen. Dabei kristallisiert das Phenolphthaleindibutyrat verhältnismäßig rasch aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren der Rohkristalle erhält man schließlich 10 g reines Phenolphthaleindibutyrat in farblosen langen dünnen Plättchen vom Schmelzpunkt 91,5 bis 92° C (unkorrigiert), was einer Ausbeute von 69,4% entspricht. Die Ausbeute des nicht kristallisierten Rückstandes beträgt 88,5%.

Mit der beschriebenen vereinfachten Darstellung wird die Anwendung der photometrischen Bestimmung der Esterase als Routineuntersuchung in der lebensmittelchemischen, biologischen und klinischen Forschung wesentlich erleichtert.

Institut für Lebensmitteltechnologie und Verpackung e.V., München (Direktor: Dr.-Ing. habil. R. Heiss)

Arnulf Purr

Eingegangen am 20. September 1956

[1]) Purr, A.: Biochem. Z. **322**, 205 (1951). — J. Amer. Oil Chem. Soc. **29**, Nr. 10, 409 (1952).

[2]) Heiss, R., A. Purr: Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. **50**, H. 8, 186; H. 9, 225 (1954).

[3]) Nach unveröffentlichten Versuchen von Herrn Professor Dr. Dr. K. Dirr, II. Medizinische Universitäts-Klinik, München.

[4]) Flaschenträger, B., u. E. Lehnartz: Physiologische Chemie, Bd. II/1a, S. 371. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954 (daselbst weitere Literaturangaben).

[5]) Für die von Herrn Professor Dr. M. Loncin, Centre d'Enseignement et de Recherches des Industries Alimentaires, Bruxelles, mitgeteilte Anregung bedanken wir uns besonders.

Organic Sulphur Groups in High Sulphur Assam Coal

Assam coal (India) contains in an average from 2 to 5% of total sulphur of which about 90% is found to be organic sulphur. The present study deals both quantitatively and qualitatively with the sulphur groups present in Assam coals. The qualitative tests were carried out following the method of Selker and Kemp[1]) and Karr[2]) who carried out investigation into the sulphur linkages in vulcanised rubber and petroleum sulphur compounds respectively. The sulphydril (—SH) groups were estimated by the copper-butyl-phthalate method and $AgNO_3$ method[3]). The disulphide was estimated by the method of Bell and Argus[3]) and thiophene by Spielmann and Schotz[3]) method. The tests were done on the pressure-benzene extracts and ethylenediamine extracts of Baragolai III coal and Cherrapunji coal. The Baragolai III coal contained 4·84% total sulphur and 4·57% organic sulphur whereas the Cherrapunji coal contained 8·71% total sulphur and 6·95% organic S. The results are given in Table 1.

Table 1. *Detection of sulphur groups*

		Qualitative Test No. [a])							Quantitative (%)			
		1A	1B	2	3A	3B	3C	4	(—SH)	Sulphide	Disulphide	Thiophene
Benzene extr.	B. III [a])	+	+	−	+	+	−	+	53·1	26·7	2·5	5·6
	Cherr. [b])	+	+	−	+	+	−	+	58·6	31·6	1·9	3·2
Ethylene-diamine extr.	B. III [a])	+	+	+	+	+	−	+	54·8	27·1	2·8	4·8
	Cherr. [b])	+	+	+	+	+	−	+	60·2	29·9	2·3	3·1

a) Baragolai III; b) Cherrapunji.

[a]) Test 1A aromatic and aliphatic thiols; 1B aromatic thiols; 2 aromatic disulphides; 3A sulphides of all types; 3B aromatic sulphides; 3C nonaromatic sulphides; 4 simple thiophenes.

(The results are based on percentage of total sulphur.)

The results for residue obtained after controlled oxidation of the samples with alk. $KMnO_4$ are given in Table 2. It shows that more than 70% of total coal sulphur is present in oxidised residue and consequently in ring structure. Details will be published elsewhere.

Table 2. *Sulphur in oxidised coal*

Coal	Total S	(—HS)	Sulphide	Disulphide	Thiophene
	%	as % of total sulphur			
Cherrapunji	6·09	64·1	25·2	0·3	1·1
Baralogai III	3·41	61·7	24·3	0·2	0·9

Department of Applied Chemistry, Calcutta University, Calcutta

M. M. Roy

Eingegangen am 4. September 1956

[1]) Selker, M. L., and A. R. Kemp: Ind. Engng. Chem. **36**, 16 (1944).

[2]) Karr jr., C.: Anal. Chem. **26**, 528 (1954).

[3]) Dal Nogare, S.: Organic Analysis, Vol. I, p. 346. New York: Interscience Publishers 1953.

Oxidation of Assam Coal with Oxygen under Pressure

The oxidation of Baragolai III coal (Assam, India) was carried out in a steel bomb having nickel lining inside. The sample was suspended in alkali solution and oxygen under pressure (800 p.s.i.g.) was introduced. The temperature of the bomb was maintained at 250° C and the oxidation continued for 3 hours. It was then cooled to 50° C, the product taken out, filtered, washed and the filtrate acidified with sulphuric acid. The precipitated acid was then filtered, washed, dried and then extracted with methyl ethyl ketone. The following scheme of solvent fractionation was followed:

Methyl ethyl ketone extract of mixed acids
(extracted with ether)

(I) ether insoluble (fraction A)

ether solible fraction (solvent evaporated and residue extracted with pentane)

(II) pentane solulable

(III) pentane insoluble (fraction B)

II: solvent evaporated and residue extracted with acetone:
acetone insoluble (fraction C); acetone soluble (fraction D)

The fractions A, B, C, and D were chromatographed separately in silica gel column, and the fractions collected by elution were termed A_1, A_2 (from A), B_1, B_2, B_3 (from B), C_1, C_2 (from C) and D (no separation into fractions was possible). The ether-insoluble fraction was dissolved in cyclohexane and chromatographed. The compounds identified in the different fractions are: Oxalic acid (in A_1); iso-phthalic acid (in A_2); protocatechuic acid (in B_1); pyromellitic acid (in B_2); picric acid (in B_3); a compound of empirical formula $C_3H_4O_4$ (in C_1); benzene pentacarboxylic acid (in C_2); prehnitic acid (in D).

In a second method of identification, the mixed acid was converted to methyl ester by the method of CLINTON and LASKOWSKI[1]). The methyl ester obtained was fractionally distilled and the acids detected in the ester-fractions (whose boiling range are given) are as follows: Succinic acid (40 to 120° C); isophthalic acid and phthalic acid (120 to 130° C); trimellitic acid (130 to 140° C); hemimellitic acid (140 to 180° C); mellophanic acid (180 to 230° C) and benzenepentacarboxylic acid (230 to 270° C).

Details of the investigation will be published later on.

Department of Applied Chemistry, Calcutta University, Calcutta

M. M. ROY

Eingegangen am 4. September 1956

[1]) CLINTON, R. O., and S. C. LASKWOSKI: J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3135 (1948).

Hefecarboxylase und die Bildung von Phenylacetylcarbinol

NEUBERG[3]) konnte nachweisen, daß bei der alkoholischen Gärung in Gegenwart von Benzaldehyd optisch aktives Phenylacetylcarbinol neben einer größeren Menge Benzylalkohol entsteht. Die Ketolbildung erklärte er durch die Reaktion von Benzaldehyd und „nascentem" Acetaldehyd aus Brenztraubensäure, wobei er den katalytischen Einfluß der „Carboligase" voraussetzte. Mittels Hefehomogenaten verwirklichte er die Biosynthese von Ketol aus Benzaldehyd und Brenztraubensäure, keinesfalls jedoch aus Acetaldehyd.

Analog zur Acetoinbiosynthese[1]) untersuchten wir nun, ob die Hefecarboxylase die Biosynthese des Phenylacetylcarbinols aus Benzaldehyd und Brenztraubensäure katalysiert. Das Carboxylasepräparat wurde nach HOLZER[2]) dargestellt. Die Inkubation wurde in 50 ml Phosphatpuffer p_H 6,0 mit 250 mg Enzympräparat (155 mg Trockengewicht), 275 mg Na-Pyruvat und 50 mg frisch redestilliertem Benzaldehyd bei 30° C 18 Std durchgeführt. Sodann wurde der ganze Ansatz bei 5000 Umdrehungen/min zentrifugiert und der Überstand 2mal mit dem gleichen Volumen peroxydfreien Äthers extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers wurde der ölige Rückstand in 25 ml 50% Äthanol aufgenommen. Ein aliquoter Anteil dieser Lösung wurde nach Hinzufügen des Puffers $NH_4Cl + NH_4OH$ (1:1) p_H 9,5 polarographisch unter Verwendung der Schaltung für Derivationskurven ausgewertet. Bei dieser Anordnung gibt Benzaldehyd gegenüber der gesättigten Kalomelelektrode eine Welle bei $\pi/2 = -1{,}41$ V und Phenylacetylcarbinol bei $-1{,}73$ V. Nach dem Umrechnen auf das ganze Volumen wurden 6,85 mg Ketol ermittelt.

Zur Information über die Identität der Substanz, die eine Welle beim gleichen Potential wie die authentische Probe von Phenylacetylcarbinol gibt, führten wir die Kontrolle der Produkte mittels Papierchromatographie durch. Ein 500 γ des ursprünglichen Benzaldehyds entsprechender Teil des ätherischen Extraktes des Inkubationsmediums wurde auf Papier Whatman I aufgetragen, welches mit 50% äthanolischer Formamidlösung (SCHUCHARDT) imprägniert worden war. Das Chromatogramm wurde in Benzol entwickelt und die Detektion nach dem Verdampfen des Benzols bei normaler Temperatur mit gesättigter Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 N HCl durchgeführt. Nach ungefähr 2 min bildete sich ein intensiv gelber Fleck von Phenylacetylcarbinol mit dem R_f-Wert 0,60. Die Empfindlichkeit der Detektion ist 30 γ. Als Vergleichsprobe wurde eine authentische Probe von gärungschemisch gewonnenem Phenylacetylcarbinol verwendet.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß Phenylacetylcarbinol aus Benzaldehyd und Brenztraubensäure durch den katalytischen Einfluß der Hefecarboxylase entsteht, ohne daß die von NEUBERG vorausgesetzte „Carboligase" notwendig wäre. Ähnliche Ergebnisse erzielten DIRSCHERL und SINGER und PENSKY beim Studium der Acetoinbildung in Gegenwart von Carboxylase.

Wir danken Herrn Dr. K. MACEK für die Durchführung der Papierchromatographie und Herrn J. TŮMA für die technische Mitarbeit.

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag 12, Kouřimská 17

O. HANČ und B. KAKÁČ

Eingegangen am 24. September 1956

[1]) DIRSCHERL, W., u. Mitarb.: Z. physiol. Chem. **188**, 225 (1930); **264**, 41 (1940). — JUNI, E.: J. of Biol. Chem. **195**, 727 (1952). — SINGER, T. P., u. J. PENSKY: Arch. Biochem. a. Biophysics **31**, 457 (1951). Biochim. et Biophys. Acta **9**, 316 (1952).

[2]) HOLZER, M., u. Mitarb.: Biochem. Z. **327**, 331 (1956).

[3]) NEUBERG, C., u. Mitarb.: Biochem. Z. **115**, 282 (1921); **127**, 327 (1922).

Ein weiterer Beitrag zum biologischen Eiweißwert einzelliger Süßwasser-Algen und von jungem Spinat*)
(Zugleich ein Beitrag zur alimentären Lebernekrose der Ratte)

Das überraschende Ergebnis, daß bei der Bestimmung der biologischen Eiweißqualität der einzelligen grünen Süßwasseralge (Scenedesmus obliquus) durch Verfütterung an junge Albino-Ratten mindestens gleich gute Wachstumswirkungen beobachtet wurden wie mit Magermilchpulver und Eiklar, wurde von uns erhalten durch die eingehende Untersuchung von zwölf zu verschiedenen Zeiten geernteten Proben von jeweils einigen kg getrockneten Algenmaterials[1]). Es handelt sich dabei um sog. unsterile Freilandkulturen[2]), die jeweils im Verlauf von fast drei Jahren in der Kohlenstoff-Biologischen-Forschungsstation in Essen (Leiter Dr. GUMMERT) ohne besondere Sterilitätskautelen in Essener Leitungswasser mit Nährsalzen gezüchtet worden waren. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch „tierisches Eiweiß", etwa durch Infektion mit Protozoen, konnte ausgeschlossen werden.

Als wir nun mit der gleichen Untersuchungsmethodik[3]) drei weitere Chargen (13, 14, 15) *in Abwasser gezüchtete Scenedesmus obliquus-Substanz* untersuchten, bekamen wir weniger günstige Resultate betreffend fast alle Lebensäußerungen der Versuchstiere wie Freßlust, Wachstumsintensität und Eiweißwirkungswert. Lediglich die Leberschutzwirkung blieb auch bei den Abwasseralgen voll erhalten.

Wir wiederholten daraufhin nochmals die 120tägigen Aufzuchtversuche mit drei neuen Chargen (17, 18, 19) von Scenedesmus obliquus-Kulturen, die wieder in Essener Leitungswasser gezüchtet worden waren. Dabei konnten wir diesmal die günstigen Wachstumswerte der Chargen 1 bis 12 nicht erreichen. Schwankungen im Tiermaterial als Ursache konnten ausgeschlossen werden; denn in mit Geschwistertieren zur gleichen Zeit angesetzten Wachstumsversuchen mit Magermilchpulver, bzw. frischer Magermilch, ergaben sich normale Wachstumsintensitäten und Eiweißwirkungsgrade.

Es war nun von Interesse, auch nochmals *neue Proben von Spinat* auszutesten, nachdem im letzten Jahr[4]) acht Chargen verschiedener Provenienz sehr gute Eiweißqualitäten ergeben hatten, die nahe an tierisches Eiweiß (Magermilchpulver und Eiklar) herankamen. Auch hierbei lagen die neuen Werte erheblich ungünstiger, ohne daß es am Tiermaterial gelegen haben könnte. Auch Todesfälle an Lebernekrosen**) waren diesmal zu beobachten. Bei den jungen Blättern höherer Pflanzen können es natürlich noch mehr das Ergebnis beeinflussende Umweltfaktoren sein, die schwer während der Vegetationsperiode konstant gehalten und die auch nicht leicht reproduziert werden können. Unsere sich über 5 Jahre erstreckenden Versuchsergebnisse, sowohl an Algen und Spinat wie an anderen Grünpflanzen im Vergleich zum höchstwertigen Eiweiß tierischer Herkunft (Milch und Ei), führten uns nun zu folgender Auffassung bezüglich des biologischen Wachstumswertes (Ratte) von Eiweiß in pflanzlichem und tierischem Material:

Wie die biologische Qualität ihres Eiweißes im Rattenwachstumstest bei einseitiger Eiweißversorgung betrifft, so können die Scenedesmus obliquus-Alge und auch Spinat die höchstwertigen tierischen Produkte Magermilchpulver und Eiklar erreichen, ja sogar übertreffen. Die Streubreite ist aber bei solchem pflanzlichen Eiweiß in Abhängigkeit von den jeweils schwer konstant zu haltenden Kultur- und Umweltbedingungen viel größer als bei den beiden Produkten Milch und Ei, die von hoch organisierten Tieren stammen und von diesen als Veredlungsprodukt aus geringwertigen Futterproteinen in erstaunlich hoher Konstanz[5]) betreffend ihre diätetischen Eigenschaften reproduziert werden. Aus dieser in unseren mehrjährigen Versuchen beobachteten größeren

Konstanz ergibt sich doch einstweilen noch eine Überlegenheit von Milch und Eiereiweiß. Bei der einzelligen Alge wird es aber unseres Erachtens mit fortschreitender Beherrschung der Züchtungsmethoden leichter möglich sein, zu einer weitgehenderen Reproduzierbarkeit zu gelangen als bei höheren Pflanzen.

Bei der Suche nach der *lebernekroseverhütenden Wirkung* unserer Scenedesmus-Alge stießen wir gemeinsam mit E. LUDOLPHY auf relativ hohe Vitamin E-Gehalte, die, bezogen auf die Futteraufnahme der Ratten, einen vollen Schutz gegen die alimentäre Lebernekrose gewährleisten können. Charge 5 enthielt z. B. 130 bis 135 γ Vitamin E/g Trockensubstanz.

Ausführliche Veröffentlichung erfolgt in der Zeitschrift für Physiologische Chemie.

Institut für Gärungswissenschaft und Enzymchemie der Universität, Köln

HERMANN FINK und ELISABETH HEROLD

Eingegangen am 24. August 1956

*) Vierte Mitteilung.

**) Bei den Spinat-Versuchen fanden wir wieder eine Beobachtung bestätigt, die wir schon früher gelegentlich machten. Einige Tiere überlebten die Versuchsdauer von 120 Tagen. Als wir sie dann töteten, waren bei mehreren die Lebern stark verändert, „stellenweise starke Hyperämie der Leber-Kapillaren, stellenweise fortgeschrittene Nekrose der Leberzellen, Dobberstein positiv". Im Gegensatz zu der bisher beschriebenen Form der alimentäen Lebernekrose, bei der die noch gesund erscheinenden Tiere oft innerhalb weniger Stunden eingehen, handelt es sich hier offenbar um eine nicht gleich zu Tode führende, mehr chronische Leber-Veränderung, die allerdings bisher relativ selten festgestellt werden konnte.

[1]) FINK, H.: Vortrag auf dem Congrès International des Industries Agricoles, Madrid 1954. (Siehe gesammelte Referate.) — FINK, H., u. E. HEROLD: Naturwiss. **41**, 169 (1954); **42**, 516 (1955).

[2]) GUMMERT, F., M.E. MEFFERT u. H. STRATMANN: Carnegie Inst. Publ. **1953**, 600.

[3]) Vgl. Vortrag von H. FINK auf dem 1. Weltsymposium ür angewandte Sonnenenergie in Tucson u. Phoenix (USA) (im Druck). Z. physiol. Chem. (im Druck).

[4]) FINK, H., u. E. HEROLD: Naturwiss. **42**, 516 (1955).

[5]) Bei Milch als durchschnittlicher Molkereimilch.

Zusammensetzung der Ribonucleinsäure der Retikulozyten

Die Reifungsvorgänge der Retikulozyten sind unter anderem gekennzeichnet durch den Verlust der Substantia reticulofilamentosa (SRF), die das Reticulum bildet. Schon früher nahm man an, daß die SRF, verantwortlich für die Vitalfärbung der Retikulozyten mit dem basischen Farbstoff Brillantkresylblau, eine Ribonucleinsäure (RNS) ist. In einer früheren Mitteilung[1]) wurde berichtet, daß die SRF aus stromafreiem Retikulozytenhämolysat (RÜ) mit Brillantkresylblau ausfällbar ist und daß der Niederschlag in seiner Zusammensetzung einer RNS entspricht. Im folgenden soll über die papierchromatisch ermittelte Basenzusammensetzung der SRF berichtet werden.

SRF wurde durch zwei verschiedene Verfahren gewonnen:

I. Zu RÜ wurde eine dem halben Zellvolumen entsprechende Menge 0,4%ige Brillantkresylblaulösung gegeben, der entstandene Niederschlag mit isotroper Kochsalzlösung und Alkohol gewaschen und getrocknet.

II. Nach einer von SCHRAMM[2]) angegebenen Methode wurde das Eiweiß aus der Lösung mit wäßrigem Phenol ausgeschüttelt, aus der wäßrigen Phase das Phenol mit Äther entfernt und die SRF aus der wäßrigen Phase mit Alkohol gefällt, anschließend gewaschen und getrocknet. Die papierchromatographische Analyse wurde nach MARKHAM[3]) durchgeführt. Im Anschluß an eine einstündige Hydrolyse in 1 n HCl bei 100°C wurde absteigend in 65% Isopropanol 2 n HCl[4]) chromatographiert. Die Feststellung der Flecken erfolgte mit geeignetem UV-Licht[5]) oder dem Photoprintverfahren von MARKHAM[6]), *). Zum Vergleich der Flecken wurde ein Hefe-RNS-Hydrolysat chromatographiert. Die Flecken wurden ausgeschnitten, mit 0,1 n HCl eluiert; der Nucleotidgehalt wurde spektrophotometrisch bestimmt. Bei der nach Verfahren I hergestellten SRF wurde für den bei der Analyse störenden Farbstoff eine Korrektur auf der Grundlage seiner maximalen Extinktion bei 640 mμ angebracht. Bei dieser Wellenlänge adsorbieren die Nucleinsäuren nicht. Tabelle 1 gibt über die Verteilung der Nucleotide Aufschluß. Die Werte sind Mittelwerte aus drei verschiedenen Chromatogrammen. Die Analysen des Farbniederschlages stimmen mit den obigen Werten im wesentlichen überein.

Ein Vergleich mit der Zusammensetzung von Nucleinsäuren anderer Quellen zeigt einen auffallend hohen Guanylsäuregehalt — lediglich in der Pankreas-RNS ist er höher — neben einem verhältnismäßig hohen Gehalt an Cytidylsäure, bezogen auf Adenylsäure. In ihrer Zusammensetzung ähnelt die SRF am meisten der RNS der Milz und Leber. Thymus

Tabelle 1. *Verteilung der Nucleotide*

In %	Adenylsäure = 10
Adenylsäure . . . 17,5 ± 0,3	10,0
Guanylsäure . . . 34,7 ± 0,7	19,7
Cytidylsäure . . . 29,9 ± 0,4	17,1
Uridylsäure . . . 17,9 ± 0,2	10,2

P-Gehalt 7,0%; Ext/P $8{,}3 \cdot 10^3$.

besitzt mehr Guanylsäure, aber weniger Cytidyl- und Uridylsäure und nimmt so in bezug auf Guadylsäure eine Mittelstellung zwischen Pankreas-RNS und SRF ein. Völlig abweichend verhält sich die Zusammensetzung der RNS aus Hefe, Viren und Mikroorganismen. Es ist auch von Interesse, daß die SRF, die in kernlosen Zellen vorkommt, in ihrer Zusammensetzung eher derjenigen der Zytoplasmafraktion als der Kernfraktion der Leberzelle entspricht.

Physiologisch-Chemisches Institut der Humboldt-Universität, Berlin (Direktor: Prof. Dr. Dr. S.M. RAPOPORT)

G. ROST

Eingegangen am 26. September 1956

*) Als Lichtquelle fand eine UV-Lampe HNU$_8$ vom VEB Berliner Glühlampenwerk mit vorgeschaltetem UV-Filter UG 5 Verwendung.

[1]) COUTELLE, R., S. RAPOPORT u. R. LINDIGKEIT: Naturwiss. **42**, 127 (1955).

[2]) GIERER, A., u. G. SCHRAMM: Z. Naturforsch. **11b**, 138 (1955).

[3]) MARKHAM, R.: In: Moderne Methoden der Pflanzenanalyse, Bd. IV, S. 246. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

[4]) WYATT, G. R.: Biochemic. J. **48**, 581 (1951).

[5]) HOLIDAY, E. R., u. E.A. JOHNSON: Nature [London] **163**, 250 (1949).

[6]) MARKHAM, R., u. J.D. SMITH: Biochemic. J. **45**, 294 (1949).

[7]) MAGAŞANIK, E.: In: The Nucleic Acids, Bd. I, S. 373. New York: Acad. Press 1955.

Antimetabolitische Hemmung der intraperitonealen Proliferation von Asciteskrebszellen unter anabiotischen Bedingungen

Injiziert man 2.4-Dinitrophenol (DNP), als typischen Vertreter der zytostatischen Antimetabolite[1]), intraperitoneal in eine asciteskrebskranke Maus, so bleibt der karzinokolytische Effekt aus, weil die antimetabolitische Wirkung von DNP p_H-abhängig ist; sie tritt nur im sauren Gebiet markant in Erscheinung und vermindert sich nach der alkalischen Seite hin in zunehmendem Maße, wie durch protistische Proliferationsversuche[2]) von uns festgestellt werden konnte. Da der Mäuseascites nach unseren Messungen ein p_H im Bereich von 7,4 bis 8,0 aufweist und außerdem stark abgepuffert ist, so sind antimetabolitische Untersuchungen in der angedeuteten Richtung, nämlich durch direkte Injektion des Hemmstoffes in das krebszellenhaltige Exsudat der Bauchhöhle, von vornherein aussichtslos. Es mußte daher ein anderer Weg beschritten werden, um die karzinokolytische Wirksamkeit von DNP auf Asciteskrebszellen, die ein bevorzugtes Testobjekt in der zellphysiologischen Krebsforschung darstellen, experimentell nachzuweisen.

Auf Grund unserer seither gewonnenen Untersuchungsergebnisse in Anwendung des anabiotischen Prinzips[3]) war der Gedanke naheliegend, die gleiche oder eine ähnliche Verfahrensweise uns auch im vorliegenden Falle, d.h. zur Überwindung der Schwierigkeiten bei direkter antimetabolitischer Testung in situ nutzbar zu machen. Experimentell ist das Eintreten der *anabiotischen* Antimetabolitwirkung bedingt durch die funktionelle Korrelation von Konzentration und Zeit. Zwecks Eliminierung des abpuffernden Einflusses der Ascitesflüssigkeit separierten wir die Zellen aus dem Exsudat und wuschen sie auf der Zentrifuge mit Ringerlösung aus, so daß sie in jedem Falle ascitesfrei verimpft werden konnten. Bei allen Paralleltesten gingen wir von der gleichen Anzahl von Zellen aus, die stets in der gleichen Suspensionsmenge zur Injektion kamen. Jede Versuchsgruppe setzte sich zusammen aus 1. unbehandelten Zellen, in Ringerlösung suspendiert, 2. aus behandelten unausgewaschenen Zellen, in Antimetabolitlösung suspendiert, 3. aus behandelten und danach ausgewaschenen Zellen, in Ringerlösung suspendiert.

Mit der angegebenen kombinatorischen Methodik gelang es uns, das anabiotische Stadium der DNP-Wirkung zu eruieren, welches dadurch charakterisiert ist, daß die Zellen in ihrer intraperitonealen Entwicklung antimetabolitisch total gehemmt, dabei jedoch nicht abgetötet sind, so daß sie sich durch Auswaschen vollständig reaktivieren lassen (reversible Zytostase). In Tabelle 1 ist die Versuchsauswertung der antimetabolitischen Wirkungsbereiche schematisiert wiedergegeben.

Tabelle 1. *Versuchsauswertung (i. p. Befund) bei verschiedener Art der DNP-Einwirkung und Nachbehandlung*

Kontrolle (ohne Zusatz)		(+)	Anabiotischer Bereich	u	(—)
			Anabiotischer Bereich	a	(+)
Toxischer Bereich	u	(—)	Unterdosierter Bereich	u	(+)
Toxischer Bereich	a	(—)	Unterdosierter Bereich	a	(+)

u = unausgewaschen; a = ausgewaschen; (+) = i. p. positiv; (—) = i. p. negativ.

Als wesentlicher Befund geht aus der obigen summarischen Versuchsauswertung hervor, daß die hochvirulenten Asciteskrebszellen im Zustand der anabiotischen DNP-Hemmung ihre intraperitoneale Vermehrungsfähigkeit und damit ihre Malignität vollkommen eingebüßt haben, obwohl sie nachweislich lebens- und durch Auswaschen reaktivierungsfähig sind. Dieser bemerkenswerte karzinokolytische Effekt tritt bei niedrigen DNP-Konzentrationen und relativ kurzen Inkubationszeiten ein. Andererseits vertragen die Versuchstiere (Ratte, Maus) erhebliche Mengen von gesättigter wäßriger DNP-Lösung, deren Bemessung das Sechsfache der therapeutischen Dosis[4]) übersteigen kann, wie wir vorangehend schon bei subkutaner Behandlung von Impftumoren (WALKER-JENSEN-Sarkom) feststellten[5]). Die hieraus unverkennbar sich abzeichnende Selektivität der DNP-Wirkung gegenüber benignem und malignem Gewebe erscheint uns in chemotherapeutischer Hinsicht beachtenswert.

Herrn Oberarzt Dr. G. RIECK (Geschwulstklinik der Charité, Berlin) sowie seiner Assistentin A. STACKEBRANDT danken wir für die Versorgung mit hochvirulentem Impfmaterial und die wertvolle Unterstützung bei Durchführung der Versuche.

Institut für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Abteilung Krebsforschung/Zellphysiologie (Leiter: Prof. Dr. F. WINDISCH), *Berlin-Buch, und Universitätshautklinik der Charité (Leiter: Prof. Dr.* K. LINSER), *Berlin*

F. WINDISCH, W. HEUMANN und H. KERNER

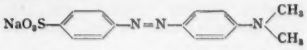
Eingegangen am 8. September 1956

[1]) WINDISCH, F., u. W. HEUMANN: Naturwiss. **41**, 481 (1954).
[2]) WINDISCH, F., E. HERFURT u. G. RÜHLE: Z. Naturforsch. **10b**, 254 (1955).
[3]) WINDISCH, F., W. HEUMANN u. CHR. GOSLICH: Z. Naturforsch. **8b**, 305 (1953). — WINDISCH, F., u. W. NORDHEIM: Biol. Zbl. (im Druck).
[4]) FÜHNER, H.: Medizinische Toxikologie, 2. Aufl., S. 175. Leipzig 1947.
[5]) WINDISCH, F., u. W. HEUMANN sowie LINSER, K., u. H. LANGER: Naturwiss. **42**, 394 (1955).

Fehlen einer carcinogenen Wirkung von Methylorange an Ratten

Frühere Versuche[1]) hatten ergeben, daß die Einführung von polaren Gruppen mit sauren Eigenschaften in carcinogene aromatische Kohlenwasserstoffe oder Amine deren krebserzeugende Eigenschaften häufig aufhebt. Als besonders wirksam erwies sich in dieser Hinsicht die Sulfonsäuregruppe[2]). Im Gegensatz dazu steht die Tatsache, daß sulfonierte Triphenylmethan-Farbstoffe wie Lichtgrün SF gelblich[3]), Guinea-Grün[4]) und Brillant-Blau FCF[4]) bei subkutaner Injektion an Ratten mit hoher Ausbeute lokale Sarkome erzeugen. Da diese Wirkung den verschiedensten Substanzen dieser Stoffklasse zukommt, scheint sie mit der besonderen Tautomeriefähigkeit der Triphenylmethanverbindungen zusammenzuhängen.

Hiernach erschien es wünschenswert, die inaktivierende Wirkung der Sulfonsäuregruppe noch einmal speziell an einer Azobenzolverbindung zu prüfen, und zwar untersuchten wir die Frage, ob die bekannte carcinogene Wirkung des 4-Dimethylaminoazobenzols („Buttergelb") durch Einführung einer Sulfonsäuregruppe in Position 4′, die zum „Methylorange" (s. Formel, SCHULTZ-Farbstoff-Tabellen Nr. 176) führt, aufgehoben wird.



Das Absorptionsmaximum in salzsaurer Lösung ($p_H = 2,5$) wurde bei 510 mμ gefunden. Der Farbstoff erwies sich papierchromatographisch als einheitlich. Methylorange war nach orientierenden Fütterungsversuchen von KINOSITA[5]) bereits als nicht carcinogen bezeichnet worden. Die Dosierung war jedoch zu gering und die Beobachtungszeit zu kurz, um ein endgültiges Urteil zu bilden. Deshalb erschienen genügend lang dauernde Fütterungsversuche bei hoher Dosierung und im Hinblick auf die Erfahrungen mit den Triphenylmethan-Farbstoffen auch Injektionsversuche erforderlich.

Versuchstiere waren Ratten unserer Stämme BD I und BD III. In orientierenden Vorprüfungen wurde zunächst die maximal tolerierte Einzeldosis ermittelt. Sie betrug bei oraler Gabe etwas über 18 mg Methylorange täglich in 10 g Brot. Als subkutane Injektion wurden 60 mg als 2%ige Lösung vertragen. Der Fütterungsversuch umfaßte 40 Ratten, die über eine Zeit von insgesamt 463 Tagen täglich etwa 12 mg des Farbstoffs erhielten. Weiteren 12 Tieren injizierten wir für die Dauer von 886 Tagen 2 bis 3mal monatlich je 1 ml einer 2%igen wäßrigen Methylorangelösung subkutan.

Im Fütterungsversuch wurde eine mittlere Lebensdauer von 800 Tagen beobachtet, im Injektionsversuch sogar eine solche von 879 Tagen. Sie entspricht der der Kontrollen. Die maximale Lebenszeit betrug 879 bzw. 1030 Tage. Die applizierte Gesamtdosis betrug im Fütterungsversuch 6,4 g/Ratte und im Injektionsversuch 1,1 g. Trotz dieser hohen Dosen und der sehr langen Beobachtungszeit trat bei keinem Tier ein Tumor auf. Methylorange ist danach an der Ratte nicht carcinogen wirksam.

Die Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ermöglicht.

Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik, Freiburg i. Br.

H. A. NIEPER, P. DANNEBERG und H. W. LO

Eingegangen am 22. September 1956

[1]) COOK, J. W., C. L. HEWETT, E. L. KENNAWAY u. N. KENNAWAY: Amer. J. Cancer **40**, 74 (1940). — MILLER, J. A., u. E. C. MILLER: J. of Exp. Med. **87**, 139 (1948). — Adv. in Cancer Res. **1**, 356 (1953).
[2]) DRUCKREY, H., u. H. HAMPERL: Klin. Wschr. **1950**, 289. — KLINKE: Zit. bei WINGLER, A., Z. Krebsforsch. **59**, 134 (1953).
[3]) HARRIS, P. N.: Cancer Res. **7**, 35 (1947). — GROSS, E.: Verh. dtsch. Pharmakol. Ges. **21**, 175 (1954).
[4]) NELSON, A. A., u. E. C. HAGAN: Fed. Proc. **12**, 397 (1953).
[5]) KINOSITA, R.: Jap. Path. Soc. Trans. **27**, 665 (1937). — Gann **34**, 165 (1940).

Vergleich der UV-Absorptionsspektra normaler und silikotischer Blutsera

In der letzten Zeit befaßten sich mehrere Autoren[1]) mit den pathologischen Veränderungen der Zusammensetzung der Serumeiweißfraktionen und des Aminosäuregehaltes der Serumeiweiße. In meinen Versuchen wollte ich untersuchen, ob die Veränderungen, die bei Silikotikern in der Zusammensetzung der Serumeiweißfraktionen entstehen, im UV-Absorptionsspektrum der Sera bzw. der enteiweißten Sera zum Vorschein kommen.

Methodik. Die Messungen fanden binnen 48 Std nach der Blutentnahme statt. Das Blut wurde in trockenen Röhren aufgefangen. Zu den Messungen benützte ich das BECKMAN-DU-Quarzspektrophotometer, die Absorptionsspektra nahm ich zwischen 300 und 240 mμ auf. Zur Aufnahme der Spektra der Sera verdünnte ich dieselben auf 250faches Volumen mit 0,1 N Natronlauge. Die Enteiweißung wurde einerseits mit Perchlorsäure nach WINZLERS Methode[2]) ausgeführt; andererseits enteiweißte ich das Serum mit einer bei 37° C gesättigten Natriumsulfatlösung.

Resultate. Im UV-Absorptionsspektrum der Sera ergab sich kein eindeutiger Unterschied zwischen normalen und silikotischen Seren, obwohl die Extinktionskurve der silikotischen Sera in den meisten Fällen höher als die der normalen lag. Dagegen konnte ein eindeutiger Unterschied in den Absorptionsspektren der perchlorsauren Filtrate beobachtet werden. An der Stelle der minimalen Extinktion (zwischen 250 bis 260 mμ), wo die Extinktion im wesentlichen vom Tryptophan bestimmt wird, ist diejenige der Filtrate der

silikotischen Sera wesentlich kleiner als die der normalen. Dagegen ist die Extinktion der Filtrate der silikotischen Sera zwischen 290 bis 300 mμ, wo die Extinktionskoeffizienten des Tryptophans und des Tyrosins ungefähr gleich sind, im allgemeinen größer als die der normalen Serumfiltrate.

Die Form der Extinktionskurven wies darauf hin, daß der Tryptophangehalt der perchlorsauren Serumfiltrate bei Silikotikern kleiner, dagegen ihr Tyrosingehalt größer ist als bei normalen Serumfiltraten. Zur Klärung der Frage mußte die quantitative Bestimmung des Tryptophan- bzw. Tyrosingehaltes der perchlorsauren Serumfiltrate durchgeführt werden. Die Konzentrationen wurden aus den Absorptionsspektren nach der Methode HOLLIDAYS berechnet[3]). Die Resultate bei der Untersuchung von 34 normalen und 34 silikotischen Personen bewiesen, daß der Tyrosingehalt der Filtrate bei Gesunden und Silikotikern innerhalb der Fehlergrenzen identisch bleibt, dagegen vermindert sich der Tryptophangehalt bei Silikotikern um etwa 50%.

Um der Lösung des Problems, in welcher Fraktion der Serumeiweiße die Verminderung des Tryptophangehaltes stattfindet, näher zu kommen, wendete ich die fraktionierte Enteiweißung mit Natriumsulfatlösung an. Bei Anwendung der Natriumsulfatlösung in den aus der Literatur bekannten Konzentrationen ergab sich kein nachweisbarer Unterschied zwischen dem Tyrosin- bzw. Tryptophangehalt normaler und silikotischer Sera. Als ich aber die Enteiweißung mit bei 37° C gesättigter Natriumsulfatlösung durchführte, erwies sich der Tryptophangehalt im Filtrate der silikotischen Sera um ungefähr 90% niedriger und der Tyrosingehalt um ungefähr 20% höher als im Filtrat der normalen Sera. (Aus der Untersuchung von 22 normalen und 7 silikotischen Seren.)

Nach den bisher ausgeführten Untersuchungen kann es als bewiesen angesehen werden, daß die Veränderungen in der Konzentration der untersuchten Aminosäuren in den Serumfraktionen von größter Löslichkeit stattfinden.

Weitere Untersuchungen zur Klärung des Problems sind im Gange.

Staatliches Institut für Arbeitshygiene, Budapest
EVA ARATÓ-SUGÁR

Eingegangen am 26. September 1956

[1]) PERNIS, B., u. L. PECCHIAI: Med. del Lavoro **45**, 205 (1954). — TIMÁR, M., u. L. STER: Bericht über die Ung.-Tschech. Polarograf. Konf., Veszprém, 11.—14. Aug. 1955.
[2]) MEHL, HUMPHREY u. WINZLER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **72**, 106 (1949).
[3]) HOLLIDAY, E. R.: Biochemic. J. **30**, 1795 (1936).

Mitotische Spindelfasern bei Paramecium bursaria

Mitotische Spindelfasern im Leben zu beobachten, ist bei den meisten Objekten schwierig. Lange Zeit hindurch ist dies niemandem einwandfrei und mit entsprechender Dokumentation gelungen. Hinzu kam, daß es Objekte gibt, bei denen die präparative Darstellung der Spindelfasern nicht gelingt, so daß man auch ihr Vorhandensein im Leben in diesen Fällen bezweifeln darf. Dieser Sachverhalt hat Anlaß gegeben, sogar allen klaren Bildern von Spindelfasern in gut fixierten Präparaten mit Skepsis zu begegnen. Immer wieder wurde die Existenz von Spindelfasern als vitale Struktur in Zweifel gezogen, obgleich schon im Jahre 1929 BELAR[1]) sie mit guten Gründen für bewiesen gehalten hat, und obgleich die deskriptive Zytologie längst mit ihnen rechnete („Spindelfaseransatzstellen" der Chromosomen). In den letzten Jahren erst ist das Problem endgültig zugunsten des Vorkommens realer Spindelfasern entschieden worden. Bei mehreren Objekten konnte man sie in lebenden Teilungsspindeln mit modernen optischen Mitteln sehen und photographieren[2]).

Diesen an intakten Teilungsspindeln erhobenen Befunden sollen nun noch einige Bilder hinzugefügt werden, welche an unfixierten und mechanisch zerstörten Teilungskernen die Spindelfasern frei im Wasser liegend zeigen. *Paramecium bursaria* hat in den Anaphasestadien des Mikronucleus schöne Stemmkörperfasern. Diese liegen peripher, dicht unter der Kernmembran (intranucleäre Spindel). Wenn der sich teilende Kern durch Zerstören der Zelle mit feinen Nadeln freigelegt worden ist, können die Spindelfasern leicht gesehen und zur deutlicheren Darstellung mit Toluidinblau gefärbt werden (Fig. 1a). Man kann nun die Membran der Teilungsspindel mit feinen Nadeln aufreißen, ohne daß vorher fixiert oder gefärbt wurde. Alsdann erhält man isoliert im Wasser liegende Fasern. Das gleiche erreicht man, wenn man die unfixierte Spindel an die Oberfläche des Wassertropfens bringt, so daß sie durch die Oberflächenspannung zerrissen wird. Die Fasern bleiben im Wasser liegend viele Stunden lang erhalten (Fig. 1b und c). Noch in mittleren Teilungsstadien, wenn die Telophasekerne durch einen strangförmigen Stemmkörperrest miteinander verbunden sind, kann man diesen Strang mit den

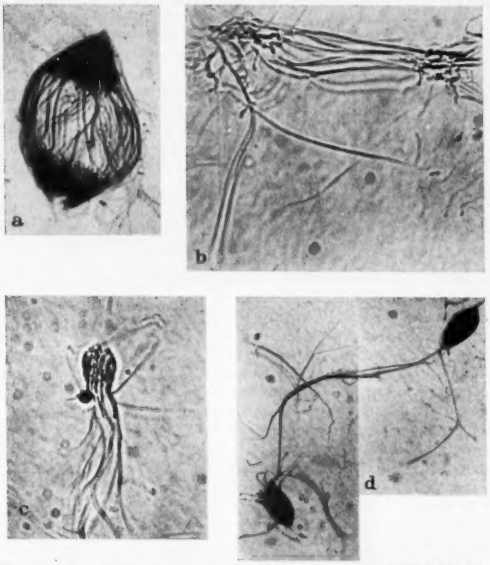


Fig. 1a—d. a Frühe Anaphase. Freipräpariert und mit Toluidinblau gefärbt. b und c Mechanisch zerstörte Anaphasespindeln mit freiliegenden Fasern. Unfixiert und ungefärbt. Hellfeldoptik. d Spätere Anaphasespindel. Stemmkörperrest zum Teil in Fibrillen aufgesplittert. Unfixiert und mit Toluidinblau gefärbt. Vergrößerung: a—c 570mal; d 350mal

gleichen mechanischen Mitteln in Fibrillen aufsplittern (Fig. 1d). Es kann demnach auch für dieses Objekt kein Zweifel an der Realität der Spindelfasern als vitaler Struktur bestehen.

Max-Planck-Institut für Biologie, Abteilung Kühn, Tübingen
V. SCHWARTZ

Eingegangen am 20. September 1956

[1]) BELAR, K.: Roux' Arch. **118**, 359 (1929).
[2]) CLEVELAND, L. R.: Trans. Amer. Phil. Soc. **43**, 809 (1953). — INOUÉ, S.: Chromosoma **5**, 487 (1953).

Nachweis von Lichtsinnesorganen bei Seeigeln durch deren Bedeckungsreaktion

Am apikalen Pol eines Seeigels liegen zwischen den Genitalplatten die fünf mit je einer feinen Öffnung versehenen Radialplatten. Durch jede Öffnung treten ein radiäres Ambulacralgefäß und ein radiärer Nerv nach außen und bilden auf der Platte gemeinsam den Terminaltentakel. Bereits 1842 beschrieb VALENTIN[1]) diese Terminaltentakel als Augenflecke, er nannte die Radialplatten daher Ocellarplatten. ALEXANDER AGASSIZ[2]) bestritt jedoch 1874 diese Theorie, und mit ihm gelangte eine Reihe weiterer Forscher zu der Ansicht, daß bei den Seeigeln keine Augenflecke vorhanden seien. Dies ist auch die noch heute herrschende Meinung[3]).

Diese Frage wurde nun erneut aufgegriffen. Eine mikroskopische histologische Untersuchung läßt keine endgültige Entscheidung zu, ob die Endtentakeln Lichtsinnesorgane darstellen oder nicht. Es galt also, eine Reaktion zu finden, die eindeutig durch Lichtreize ausgelöst wird. Das gelang nun mit Hilfe eines merkwürdigen Verhaltens mancher Seeigel, der Bedeckungsreaktion. Es ist seit langem bekannt, daß verschiedene, insbesondere litorale Seeigel die Angewohnheit haben, sich mit Muschelschalen, Steinchen, Algen usw. zu bedecken. Dieses Verhalten hat die verschiedensten Deutungen gefunden, bis sich allmählich die durch eingehende Beobachtungen[4]) und Versuche[5]) erhärtete Ansicht durchgesetzt hat, daß die Bedeckung zum Schutz gegen Sonnenstrahlen oder zu starke Belichtung erfolgt. Im folgenden sollen nun

kurz die Ergebnisse von Versuchen mitgeteilt werden, die im Juli 1956 am Laboratoire Arago in Banyuls-sur-Mer mit dem Steinseeigel Paracentrotus lividus (Lamarck) durchgeführt worden sind.

Etwa die Hälfte der in einem Aquarium sich selbst überlassenen Seeigel bedeckte sich, indem sie vom Boden Muschel- oder Patellenschalen oder die Trichteralge Padina pavonia aufnahmen. Steinchen wurden nur genommen, wenn nichts anderes vorhanden war. Die Schalen wurden mit den Saugnäpfen der verlängerten Ambulacralfüßchen erfaßt und durch Zug der sich verkürzenden Füßchen sowie durch Druck der nachschiebenden Stacheln weiterbefördert. Die Schalen wurden dabei stets so gehalten, daß die hohle Seite vom Körper abgewandt war. Bei Beleuchtung des Aquariums mit einer starken Glühlampe bedeckten sich sämtliche Seeigel in verhältnismäßig kurzer Zeit, bei allen war dabei der apikale Pol beschattet. Dieser einleitende Versuch bestätigte, daß die Bedeckung eine Reaktion auf helles Licht ist. Nun wurden die Seeigel mit einer Mikroskopierlampe, die einen etwa 2 cm^2 großen Lichtfleck erzeugte, beleuchtet. Wieder erfolgte Bedeckung, und zwar stets so, daß der apikale Pol geschützt war. Bei Einstellung des Lichtflecks auf den apikalen Pol erfolgte eine überaus heftige Bewegung der Ambulacralfüßchen und der Stacheln, und in kürzester Zeit war der Periproct und seine Umgebung bedeckt. Hatte der Seeigel keine Gelegenheit, eine Schale oder ein Steinchen zu ergreifen, so wanderte er vom Lichtfleck weg. Wurden mehrere Schalen auf den Seeigel außerhalb des auf den Periproct gerichteten Lichtflecks gelegt, so hielten die Füßchen sämtliche Schalen fest, beförderten aber nur eine zum apikalen Pol weiter. Fiel diese Schale ab oder wurde sie entfernt, so kam die nächste Schale an die Reihe. Es war also kein wahlloser Versuch, den Lichtfleck zu bedecken, sondern ein durchaus sinnvolles Verhalten mit wohlkoordinierten Bewegungen der Ambulacralfüßchen und der Stacheln.

Wenn diese Versuche das Vorhandensein von Lichtsinnesorganen wahrscheinlich machten und deren Sitz auf den apikalen Pol lokalisierten, so konnte diese Vermutung durch Verwendung eines Lichtflecks von etwa 2 mm Durchmesser bestärkt werden. Der Lichtpunkt wurde auf verschiedene Stellen des Periprocts und der umgebenden Platten gerichtet. Dabei ergab sich, daß bei Beleuchtung einer Radialplatte die rascheste und eindeutigste Bedeckungsreaktion erfolgte.

Die Versuche mußten innerhalb kurzer Zeit durchgeführt werden, weitere Beobachtungen sind zur Bestätigung und Ergänzung der Ergebnisse notwendig. Aber es kann schon jetzt mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, daß die Terminaltentakeln von Paracentrotus lividus Lichtsinnesorgane darstellen und daß die Radialplatten ihren alten Namen „Ocellarplatten" zu Recht tragen.

Eine ausführliche Darstellung dieser Versuche erfolgt demnächst in „Vie et Milieu", dem Bulletin des Laboratoire Arago.

Zoologische Abteilung des Hessischen Landesmuseums, Darmstadt, und Laboratoire Arago, Banyuls-sur-Mer

GEORG SCHEER

Eingegangen am 24. September 1956

[1]) VALENTIN, G.: L'anatomie du genre Echinus. In Agassiz, L.: Description des Échinodermes vivants et fossiles, Bd. 4. 1842.

[2]) AGASSIZ, A.: Revision of the Echini. Illustr. Catalogue of the Mus. Comp. Zool. No. 7, 1872—1874.

[3]) CUÉNOT, L.: Anatomie, Éthologie et Systématique des Échinodermes. In: GRASSÉ, P., Traité de Zoologie, Bd. 11. 1948. — PARKER, T. J., u. W. A. HASWELL: A Text-Book of Zoology. London 1951. — KÜKENTHAL, W., u. E. MATTHES: Leitfaden für das Zoologische Praktikum. Jena 1953. — JAECKEL, S.: Stachelhäuter, Tentakulaten, Binnenatmer und Pfeilwürmer. Das Tierreich, Bd. 6. Berlin 1955.

[4]) MORTENSEN, TH.: A Monograph of the Echinoidea. III, 2 und III, 3. Kopenhagen 1943. — PETIT, G.: C. R. somm. séanc. Soc. Biogéogr. **56**, 56 (1930).

[5]) MILLOTT, N.: Nature [London] **175**, 561 (1955).

Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen

Bei der Aufzucht junger Gelbhalsmäuse (Apodemus f. flavicollis MELCHIOR), Hausmäuse (Mus musculus domesticus RUTTY) und Feldmäuse (Microtus a. arvalis PALLAS) konnten wir außer den bereits bekannten und beschriebenen Lautäußerungen nachweisen, daß die Jungen schon vom ersten Lebenstag an Geräusche von sich geben, von denen wesentliche Anteile im Ultraschallgebiet liegen.

Nimmt man z. B. eine 4 Tage alte Hausmaus aus dem Nest und läßt sie auf der flachen Hand liegen, so kann man synchron zu den Leerlaufsaugbewegungen ein Knacksen hören. Die Analyse mit Terzbandfiltern ergibt zwischen 3 und 40 kHz lückenlos Anteile; zwischen 5 und 10 kHz liegt der Teil mit der größten Intensität. Die Form des Einzelimpulses entspricht der einer exponentiell abklingenden Schwingung. Der Schalldruck liegt bei 0,04 µbar. Ob diesen Lauten eine spezielle Funktion zukommt, ist im Augenblick nicht zu entscheiden. Es ist aber möglich, daß es sich dabei um ein Epiphänomen der Saugbewegung ohne besonderen funktionellen Wert handelt.

Eine andere Art des Knacksens, die besonders bei Unbehagen auftritt (Abkühlung, Berührung), ist synchron zu Bewegungen des Abdomens zu beobachten und dürfte jeweils mit einer Exspiration verbunden sein. Die Analyse mit einem Überlagerungsverstärker[1]) zeigt, daß diese Laute eine gut bestimmte Tonhöhe zwischen 70 und 80 kHz haben. Untersuchungen mit einem Sound-Spectrograph[2]) ergeben, daß die Einzelimpulse in der Tonhöhe erst ansteigen und zum Ende zu wieder abfallen, etwa von 73 auf 74 kHz und schließlich auf 72 kHz. Gleichlaufend dazu steigt und fällt die Intensität um etwa 20 db. 10 cm von der Schnauzenöffnung entfernt können 0,2 µbar und mehr gemessen werden. Die Länge des Einzelimpulses streut um 0,1 sec, die Impulsfolge variiert zwischen 0,15 und 0,37 sec bei einem Mittelwert von 0,21 sec. Meist treten die Impulse in Gruppen auf, in der Regel zu 5 bis 15. In besonderen Fällen wurden Gruppen mit 125 und mehr Impulsen beobachtet (Gesamtdauer 30 sec, Atemfrequenz 250/min!). Die Art der geschilderten Laute legt die Annahme nahe, daß es sich hier um ein „Pfeifen des Verlassenseins" (K. Z. LORENZ)[3]) handelt.

Wenn man versucht, die leicht verschiebliche Haut eines Mausebabies zu einer Falte anzuheben (wie dies die Mutter meist beim Eintragen des Jungen tut), so läßt sich ein gut hörbares Kreischen auslösen, das von einigen kHz bis etwa 100 kHz ein „weißes" Rauschen sein dürfte und einen Schalldruck von 1 µbar erreicht. Man kann diesen Laut als Schmerzschrei auffassen, wir neigen aber mehr zu der Ansicht, daß er mit dem defensiven „Lautimponieren" der erwachsenen Tiere identisch ist.

In zahlreichen Versuchen wurde das „Pfeifen des Verlassenseins" auf seine Wirkung untersucht. Auf die Geschwister scheint es ohne Einfluß zu sein. Dagegen alarmiert es die Mutter und ermöglicht es ihr, ein verlorenes Kind auch über größere Entfernungen zu bemerken und zu finden. Sie verläßt das Nest — auch wenn sie die übrigen Jungen gerade säugt —, sucht den rufenden Nestling geradlinig auf und trägt ihn in das Nest zurück. Stark unterkühlte, narkotisierte und frisch getötete Tiere — die also keine Laute aussenden — findet das Weibchen in einem größeren Gehege nicht oder nur zufällig bei der Futtersuche. Die Reaktion des Weibchens auf das „Pfeifen des Verlassenseins" ist praktisch unermüdbar (eine säugende Gelbhalsmaus trägt in ununterbrochener Folge 148 rufende Nestlinge, die immer an verschiedenen Stellen ausgelegt wurden, ein). Obwohl Tonhöhe und Impulsfolge von Art zu Art stark variieren, reagieren die Weibchen auch auf die Rufe von Jungen fremder Arten. Bemerkenswert ist ferner, daß die Mutter auch dann noch auf diese Töne reagiert, wenn ihre eigenen Kinder (mit dem Öffnen der Augen) aufhören, selbst zu rufen.

Einzelheiten über die Versuche über das Eintragen der Nestlinge sowie genauere Angaben über die Tonhöhen und Impulsfolgen des „Pfeifen des Verlassenseins" bei den anderen Arten werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Die Untersuchungen werden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Zoologisches Forschungsinstitut und Museum Alexander Koenig, Bonn, und Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie, Seewiesen bei Starnberg

HANNA-MARIA ZIPPELIUS und WOLFGANG M. SCHLEIDT

Eingegangen am 29. September 1956

[1]) SCHLEIDT, W. M.: Experientia [Basel] 7/2 (1951).

[2]) Herrn Dr. MEYER-EPPLER danken wir für freundliche Unterstützung.

[3]) LORENZ, K. Z.: J. Ornith. **83**, 137, 298 (1935).

Zum Nachweis der Oxydationsempfindlichkeit von Cholesterin und Isocholesterin

Bei Untersuchungen über die Oxydationsempfindlichkeit von Wollfett und deren Verhinderung wurden auch Versuche durchgeführt, die sich mit der autoxydativen Veränderung

von Cholesterin und Isocholesterin sowie mit der papierchromatographischen Erfassung der entstehenden Oxydationsprodukte befaßten. Zur Papierchromatographie diente Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043b, das mit Paraffinöl getränkt wurde. Als Fließmittel wurde nach C. MICHALEC Eisessig verwendet. Die auf dem Papier entstandenen Flecke wurden mit einer 10%igen Phosphorwolframsäurelösung besprüht und durch anschließendes Trocknen bei 80 bis 90° C sichtbar gemacht. Das Cholesterin zeigte bei dieser Versuchsanordnung eine rötliche Farbe, das Isocholesterin war dagegen braun gefärbt. Die R_f-Werte für die beiden Substanzen liegen nicht weit auseinander (Cholesterin 0,66, Isocholesterin 0,64). Mit Durchlaufchromatogramm ließ sich jedoch eine saubere Auftrennung erreichen. Die R_f-Werte sind von der Konzentration der Sterine abhängig. Mit dieser Methode konnten auch Cholesterin sowie Isocholesterin im Unverseifbaren des Wollfettes nebeneinander festgestellt werden. Die Reste von Estern im Unverseifbaren, die in Wollfettalkoholen des Handels noch angetroffen werden können, störten nicht wesentlich. Mit Hilfe dieser Methode ließ sich der Beweis für die mögliche vollständige Verseifung von Wollfett erbringen. Überraschenderweise zeigte das Isocholesterin, das aus vier verschiedenen Verbindungen besteht, nur einen einzigen Fleck. Es bleibt hier noch zu untersuchen, ob die vier sehr ähnlichen Verbindungen dicht nebeneinanderliegende R_f-Werte haben oder ob z. B. die beiden Hydroverbindungen mit dem verwendeten Entwicklungsmittel nicht reagieren. Bei der quantitativen Bestimmung von Cholesterin und Isocholesterin nebeneinander war aufgefallen, daß nach einer Lagerungszeit des Unverseifbaren von Wollfettproben von 6 bis 8 Wochen niedere Werte ermittelt wurden. Im Papierchromatogramm solcher Proben konnte unter den Cholesterin- und Isocholesterinflecken noch ein grüner festgestellt werden, der keine LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion mehr gab. Dieser Fleck trat auch auf, wenn Cholesterin und Isocholesterin, in Paraffinöl gelöst, belüftet wurden, so daß die Vermutung, daß es sich um ein Oxydationsprodukt handelt, nahe liegt. Mit einer Wollfettalkoholprobe wurde eine Belüftung nach der Versuchsanordnung des SWIFT-Testes durchgeführt. Mit steigender Peroxydzahl wuchs auch die Intensität des grünen Fleckes. Das Isocholesterin scheint sauerstoffempfindlicher zu sein als das Cholesterin. Die grüne Farbe der Oxydationsflecke kommt, wie in Parallelversuchen festgestellt wurde, durch Überlagerung des gelben Fleckes vom oxydierten Isocholesterin sowie des blauen vom oxydierten Cholesterin zustande, deren R_f-Werte dicht beieinander liegen. Der Oxydationsfleck hat denselben R_f-Wert wie ein Cholesterin-O_2, das uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Prof. Dr. G. O. SCHENCK, Göttingen, für unsere Versuche zur Verfügung gestellt wurde. Es besteht Grund zur Annahme, daß es sich beim Cholesterin um das gleiche Oxydationsprodukt handelt, zumal die LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion auch beim Cholesterin-O_2 negativ blieb und beide Verbindungen die allgemeine Peroxydreaktion mit Jodkali gaben. Diese Beobachtung besitzt auch einige Bedeutung für die Lebensmittelanalytik, da der quantitative Eiernachweis auch durch Bestimmung des Cholesterins geführt wird. Das aufgefundene Oxydationsprodukt zeigt, wie bereits erwähnt, mit dem LIEBERMANN-BURCHARD-Reagenz keine Färbung, so daß in längere Zeit gelagerten eihaltigen Lebensmitteln eine gewisse Abnahme des Eigehaltes durch oxydative Veränderungen des Cholesterins erklärt werden kann.

Es soll noch erwähnt werden, daß eine quantitative Bestimmung des Cholesterins nach vorausgegangener papierchromatographischer Trennung durch Herauslösen der Flecke möglich ist. Über die quantitative Bestimmung von Cholesterin neben Isocholesterin sowie über die referierten Ergebnisse zum Nachweis der Oxydationsempfindlichkeit von Cholesterin und Isocholesterin soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Pharmazeutisches Institut (Direktor: Prof. Dr. C. ROHMANN) *und Institut für Lebensmittelchemie (Direktor: Prof. Dr. Dr.* W. DIEMAIR) *der Universität, Frankfurt*

H. JANECKE und G. SENFT

Eingegangen am 11. Oktober 1956

Über die Messung der Vermehrungsatmung von Mycobacterien

Für das Studium des Wirkungsmechanismus von Tuberkulostaticis ist die Messung der Vermehrungsatmung in der WARBURG-Apparatur von außerordentlicher Bedeutung. Wegen der geringen Vermehrungsgeschwindigkeit und der besonderen Beschaffenheit dieser Bakteriengattung treten bei Anwendung des Verfahrens gewisse methodische Schwierigkeiten auf[1]). Nach Zusatz von Netzmitteln und sorgfältiger Einhaltung steriler Bedingungen läßt sich nach unseren Erfahrungen (über die Versuche wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden) die Vermehrungsatmung von Mycobact. phlei bei einer Versuchsdauer von 24 bis 48 Std einwandfrei erfassen[2]). Entgegen den Erwartungen[3]) lagen bei Einbeziehung von Mycobact. tuberculosis var. hominis, Stamm H 37 Rv, in die Untersuchungen die durch die Infektion bedingten Ausfälle unter 10% der eingesetzten Gefäße, wenn auf ein Waschen der Bakterien mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verzichtet wurde. Bei der im folgenden beschriebenen Arbeitsweise wurden nach Ausdehnung der Messungen auf 240 bis 280 Std befriedigende Ergebnisse erzielt (s. Fig. 1).

Arbeitsweise. Die Anzüchtung der Tuberkelbakterien (Tbb) erfolgte auf Hohn 4, gestreckt mit 35% Sauton-Lösung nach GOTTSACKER[4]). Die Anzüchtungsdauer betrug 21 bis 35 Tage. Unter sterilen Kautelen wurde der Rasen von fünf kräftig bewachsenen Röhrchen (etwa 600 bis 700 mg Feuchtigkeit) mit einer Öse abgehoben, in einen Porzellantiegel gebracht und vorsichtig 30 min unter tropfenweiser Zugabe von 100 mg physiologischer Kochsalzlösung, die 0,1% Tween 80 enthielt, verrieben. Die Suspension wurde anschließend 30 min geschüttelt und nach 2 Std dekantiert. Von der dekantierten, weitgehend homogenen Suspension wurden 15 ml zu 75 ml modifiziertem KIRCHNER-Substrat 30 (nach HERRMANN)[5]) mit 10% Rinderserum, 2% Glyzerin und 0,05% Tween 80 gebracht. Nach nochmaligem Schütteln (30 min) dieses mit Tbb versetzten Nährmediums wurden die einzelnen WARBURG-Gefäße in der üblichen Weise mit 2 ml dieser Lösung beschickt. In die Zentralgefäße wurden 0,1 ml 20%ige Kalilauge zur Absorption der Kohlensäure gegeben. Die Temperatur des Wasserbades lag bei 37,5° C.

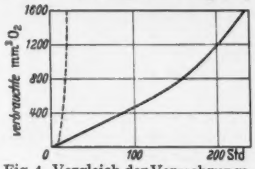


Fig. 1. Vergleich der Vermehrungsatmung von Mycobact. tuberculosis var. hominis, Stamm H 37 Rv und Mycobact. phlei. —— Mycobact. tuberculosis var. hominis, Stamm H 37 Rv; ------- Mycobact. phlei, Konzentration um das 2½fache verringert

Es ist vorteilhaft, die Zentralgefäße höher als üblich ausführen zu lassen, da sich während des Versuches nicht unbeträchtliche Flüssigkeitsmengen dort ansammeln, so daß es unter Umständen zu einem Überfließen der Kalilauge in die Bakterienaufschwemmung kommen kann. Die Dauer der Messungen kann gegebenenfalls abgekürzt werden, indem man die Suspension zunächst während der Lag-Phase etwa 5 bis 6 Tage in einer Schüttelbirne unter analogen Bedingungen hält und erst danach in die WARBURG-Gefäße überführt.

Weitere Versuche zur Verbesserung der Methodik sowie ihre Anwendung auf Stoffwechseluntersuchungen bei Tbb sind zur Zeit im Gange und sollen später mitgeteilt werden.

Tuberkulose-Forschungsinstitut, Berlin-Buch (Direktor: Dr. med. P. STEINBRÜCK)

H. IWAINSKY und W. KÄPPLER

Eingegangen am 20. September 1956

[1]) DIECKMANN, H., u. G. MENZEL: Z. Hyg. 113, 709 (1931).
[2]) Vgl. auch BOCK, G.: Naturwiss. 43, 453 (1956).
[3]) WAGNER, W.-H., u. G. SAAR: Arb. Paul-Ehrlich-Inst. 1954, H. 51, 178.
[4]) GOTTSACKER, E.: Zbl. Bakter. I Orig. 152, 65 (1947/48).
[5]) HERRMANN, W.: Z. Hyg. 129, 146 (1949).

Die Wirkung verschiedener diurnaler Licht-Dunkel-Relationen auf die Saisonformenbildung von Araschnia levana

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Saisonformen des Nymphaliden Araschnia levana L. in erster Linie von der Tageslänge induziert werden, die während der jeweiligen Raupenentwicklung herrscht[1a]). Bei Kurztag (8 Std Licht) entstanden ausschließlich diapausierende Latenzpuppen, die die hellere Frühjahrsform, levana, ergeben, bei Langtag (16 bis 20 Std Licht) bildeten sich dagegen nur Subitanpuppen, welche die dunklere Sommerform, prorsa, liefern. Die Prüfung anderer Licht-Dunkel-Relationen innerhalb des 24 Std-Tages bei etwa 20 und bei etwa 30° C ergibt photoperiodische Wirkungskurven (Fig. 1), wie sie ähnlich bei Diapauseuntersuchungen an anderen Schmetterlingen[2]), bei

Spinnmilben[3]) und Aphiden[4]) sowie bei der Saisonformenprägung von Euscelis-Arten[1b]) festgestellt wurden. Dabei liegt der Umschlagbereich eng begrenzt bei täglichen Lichtperioden zwischen $15^1/_2$ und $16^1/_2$ Std. Längere Lichtzeiten ergeben reine prorsa-, kürzere levana-Populationen. Bei stärkerer Verkürzung der Lichtperioden steigt allerdings der Prozentsatz der Sommerformen bei 20° C von 4/20 langsamer,

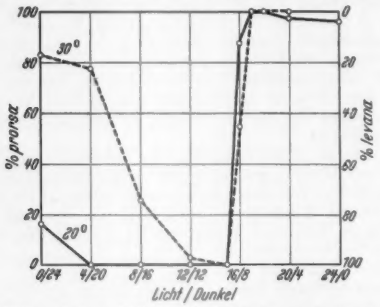


Fig. 1 Photoperiodische Wirkungskurven (s. Text)

bei 30° C schon bei 12/12 (3% prorsa) rasch wieder mehr oder weniger stark an und beträgt bei Dauerdunkel im Mittel 60 bis 80%. Zur Induktion der levana-Form sind also tägliche Lichtperioden von 13 bis 15 Std, für die der prorsa-Form solche von 17 bis 18 Std optimal. Dies entspricht durchaus den natürlichen Gegebenheiten des Freilandes; denn in der Regel wachsen die prorsa-Raupen im Frühsommer (Juni) bei Tageslängen von mehr als 16 Std, die levana-Raupen im Spätsommer bei einer mittleren Lichtzeit von nur etwa 14 Std heran[1a]).

Noch nicht völlig abgeschlossene Versuchsserien zeigen, daß dabei die mittleren Abschnitte (2. und 3. Viertel) der gesamten Entwicklungsdauer der Raupen photoperiodisch bedeutend sensibler sind als die ersten und letzten. So entstehen trotz Kurztag während des ersten und zweiten oder während des letzten und vorletzten Raupenstadiums noch reine prorsa-Generationen, wenn nur in allen übrigen Stadien Langtag herrscht, und umgekehrt noch reine levana-Populationen, wenn bei Kurztag die beiden ersten oder die beiden letzten Stadien Langtag erhalten. Dagegen bewirkt Kurztag nur während eines der *mittleren* Stadien schon einen geringen, während zwei oder drei Stadien einen größeren levana-Anteil trotz Langtag zu Beginn und am Ende der Raupenzeit und unter umgekehrten Verhältnissen Langtag in mittleren Stadien einen entsprechend ansteigenden prorsa-Prozentsatz. Dabei ist allerdings die Lage der verwendeten Photoperioden auf der Wirkungskurve von ähnlichem Einfluß wie bei der Saisonformenbildung von Euscelis[1c]), d.h., es müssen sich für die Saisonformenprägung optimal wirkende Photoperioden (s. oben) gegenüberstehen, wenn keine Verschiebungen nach der einen oder anderen Richtung eintreten sollen.

Der porima-Wildform vergleichbare Intermediärtypen sind bisher kaum aufgetreten. Ihre Bildung hängt vermutlich weitgehend von Temperatureinflüssen auf die Puppen ab. Die bei optimalem Langtag rasch (ohne zeitraubende Diapause) aufeinanderfolgenden prorsa-Generationen (bisher 1956 vier Generationen) erleichtern die weitere Analyse dieser Zusammenhänge.

Meiner Mitarbeiterin Fräulein H. Rohde danke ich für die vorbildliche Betreuung der Zuchtversuche.

Institut für Pflanzenzüchtung der Deutschen Akademie der Landwirtschaftswissenschaften, Quedlinburg

H. J. Müller

Eingegangen am 26. September 1956

[1]) Müller, H. J.: a) Naturwiss. **42**, 134 (1955). — b) Ber. 7. Wanderverslg Dtsch. Entomol., Berlin 1954, 102 (1955). — c) Habil.-Schr. (im Druck).

[2]) Danilevskij, A. S., u. E. I. Glinjanaja: Dokl. Akad. Nauk UdSSR. **68**, 785 (1949). — Dickson, R. C.: Ann. Ent. Soc. Amer. **42**, 511 (1949). — Way, M. J., u. B. A. Hopkins: J. of Exper. Biol. **27**, 365 (1950).

[3]) Lees, A. D.: Ann. Appl. Biol. **40**, 449 (1953).

[4]) Shull, A. F.: Arch. Entw.-Mech. **115**, 825 (1929).

Besprechungen

Störmer, Carl: The Polar Aurora. (International Monographs on Radio, Herausgeber Sir Edward Appleton u. R. L. Smith-Rose.) Oxford: Clarendon Press 1955. XVII, 403 S., 216 Fig. u. 34 Tafeln.

Im ersten Jahrzehnt seiner wissenschaftlichen Tätigkeit hatte sich Störmer an der Universität Oslo rein mathematischen Arbeiten gewidmet. Birkeland interessierte ihn 1903 für seine schönen Experimente über die Bahnen von Kathodenstrahlen in Magnetfeldern zur Deutung des Polarlichtes durch den Einschuß solarer Elektronen. So begann die berühmte Reihe von Abhandlungen über die Trajektorien eines elektrisch geladenen Teilchens im Feld eines magnetischen Dipols. Seit 1909 ergänzte Störmer seine theoretischen Studien durch photogrammetrische Messungen der Höhen und Lagen von Polarlichtern.

Teil I des Buches beschreibt die Formen, berichtet über Häufigkeit des Auftretens, geographische Verteilung, Beziehungen zu erdmagnetischen Störungen, Methoden der visuellen und photographischen Beobachtung sowie die umfangreichen Beobachtungsergebnisse, auch über Farbe und Spektrum, die Echos von Radiowellen an Polarlichtern, die vom Polarlicht ausgesandten 10 cm-Wellen und die Echos langer Laufzeit (mehrere Sekunden). Teil II bringt eine ausführliche Darstellung der Störmerschen Integration der Differentialgleichungen des Hauptproblems sowie Anwendungen auf das Polarlicht und auf die Experimente von Birkeland, Brüche und Malmfors. Auch andere Polarlicht-Theorien werden beschrieben.

Störmer stellt zusammen, welche Eigenschaften des Polarlichtes von seiner ursprünglichen Theorie erklärt werden können und welche nicht. Unter den letzteren machen besondere Schwierigkeiten der große Radius der Polarlichtzone, der sich bei magnetischen Stürmen noch erweitert, sowie der Einwand Schusters, daß Wolken aus Teilchen gleichen Vorzeichens durch elektrostatische Abstoßung zerblasen würden, ehe sie die Erde erreichen. Für die schnellen Teilchen der kosmischen Strahlung *gilt* aber die Theorie, und sie wird heute ständig als Grundlage verwendet und weiter ausgebaut. Diese Anwendbarkeit einer Theorie auf Erscheinungen, die erst viele Jahre später entdeckt worden sind, ist ein schönes Beispiel für die von David Hilbert so gern zitierte Leibnizsche Hypothese von der *„prästabilierten Harmonie zwischen Denken und Sein"*.

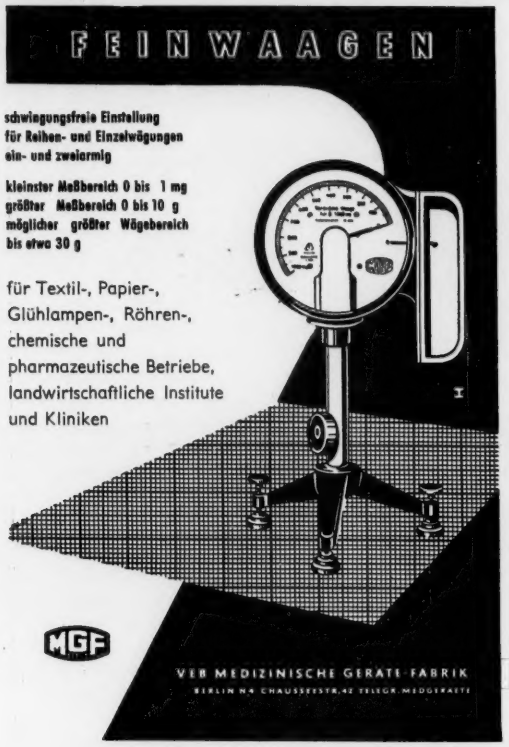
Im Zeitalter des *„team-work"* ist dieses Buch ein Monument der Hingabe und des Erfolges eines einzelnen Forschers. Sein Erscheinen zu Beginn des Internationalen Geophysikalischen Jahres ermöglicht es allen Beobachtern, sich mit diesen faszinierenden Erscheinungen bekannt zu machen.

J. Bartels (Göttingen)

Berichtigung

zu dem Aufsatz von G. Heberer „Die Bedeutung des Fundes im Neandertal vor 100 Jahren" [Naturwiss. **43**, 409 (1956)]: Die Unterschrift unter Fig. 5 auf S. 412 muß lauten: Halswirbelsäulen von Neandertaler (B), Homo sapiens (A und C). (Nach Arambourg.)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Professor Dr. Ernst Lamla, Göttingen. — Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany



Thermodynamik der Mischphasen

Mit einer Einführung in die Grundlagen der Thermodynamik. Von **Rolf Haase**, Privatdozent für physikalische Chemie an der Technischen Hochschule Aachen. Mit 72 Abbildungen. VIII, 597 Seiten Gr.-8°. 1956.
Ganzleinen DM 69.—

Durch den Titel „Thermodynamik der Mischphasen" soll derjenige Teil der klassischen Thermodynamik gekennzeichnet werden, der sich auf Systeme bezieht, die aus einem oder mehreren homogenen Körpern bestehen und zwei oder mehr Stoffe enthalten. Es werden die wichtigsten Gesetzmäßigkeiten der Einstoffsysteme behandelt, da sie zum Verständnis der Grundlagen und als einfache Beispiele für kompliziertere Gesetze unentbehrlich sind. Ebenso sind chemische Reaktionen und galvanische Ketten in der vorliegenden Darstellung enthalten.

Mit dem Untertitel soll zum Ausdruck gebracht werden, daß die Grundlagen der Thermodynamik ausführlich erörtert werden und nicht anderen Büchern entnommen zu werden brauchen. Eine kritisch-axiomatische Darstellungsweise der Hauptsätze wurde nicht gescheut, obwohl hier manche Schwierigkeiten sowohl sachlicher als auch didaktischer Art liegen. An zwei Stellen des Buches finden sich Exkurse in das Gebiet der „Thermodynamik der irreversiblen Prozesse".

Hinsichtlich der Statistischen Mechanik der Mischphasen beschränkte sich der Verfasser auf qualitative Ausführungen mit Literaturangaben und auf eine thermodynamische Diskussion derjenigen Formeln, die heute unumstrittenes Allgemeingut der Wissenschaft sind. Die molekularstatistischen Rechnungen unterliegen — genau wie die experimentellen Daten für spezielle Systeme — einem ununterbrochenen Prozeß der Revision und Erweiterung. Daher sind die in den letzten fünf Kapiteln abgeleiteten Gesetzmäßigkeiten — soweit sie eine Folge spezieller Ansätze sind — mehr dem Wandel der Zeiten unterworfen als der Inhalt der ersten drei Kapitel.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Statistische Thermodynamik

Von Dr. Arnold Münster, apl. Professor für physikalische Chemie an der Universität Frankfurt am Main, Leiter des Metall-Laboratoriums der Metallgesellschaft A.G., Frankfurt am Main. Mit 193 Textabbildungen. XI, 852 Seiten Gr.-8°. 1956. Ganzleinen DM 138.—

Inhaltsübersicht: Einleitung. — Erster Teil: **Allgemeine Grundlagen.** Klassische Statistik im μ-Raum (Maxwell-Boltzmannsche Statistik). Quantenstatistik lokalisierter Teilchen im μ-Raum (Darwin-Fowlersche Methode). Quantenstatistik nicht lokalisierter Teilchen im μ-Raum. Klassische Statistik im Γ-Raum. Allgemeine Quantenstatistik. Große Verteilungsfunktionen. Schwankungen. Molekulare Verteilungsfunktionen. — Zweiter Teil: **Theorie der Gase.** Ideale Gase. Chemische Gleichgewichte in idealen Gasen. Reale Gase bei mäßigen Drucken. Allgemeine Theorie der realen Gase und der Kondensation. Molekulare Verteilungsfunktionen realer Gase. — Dritter Teil: **Theorie der Kristalle.** Ideale Kristalle. Das Dampfdruckgleichgewicht. Der Nernstsche Wärmesatz. Kooperative Erscheinungen in Kristallen I: Elementare Theorien der Überstruktur-Umwandlungen. Kooperative Erscheinungen in Kristallen II: Matrix-Theorie des Ising-Modells. Kooperative Erscheinungen in Kristallen III: Feste Lösungen. Rotationsumwandlungen. — Vierter Teil: **Theorie der Flüssigkeiten.** Reine Flüssigkeiten. Lösungen von Nichtelektrolyten. Lösungen starker Elektrolyte. Lösungen von Makromolekülen. — Literaturverzeichnis. — Mathematischer Anhang. — Verzeichnis der Formelsymbole. — Namen- und Sachverzeichnis.

Die statistische Thermodynamik verknüpft die makroskopischen Gleichgewichts-Eigenschaften der Materie mit den Eigenschaften der Atome und Moleküle. Sie ist daher eines der wichtigsten Teilgebiete der physikalischen Chemie und stellt auch für den Physiker ein unentbehrliches Hilfsmittel dar. Infolge der außerordentlichen Entwicklung des Gebietes in den letzten Jahrzehnten war dasselbe nur noch von Spezialisten an Hand der sehr umfangreichen, teilweise schwer zugänglichen Originalliteratur zu übersehen. Das vorliegende Buch gibt zum erstenmal seit 25 Jahren in deutscher Sprache eine umfassende Darstellung, die bis zum gegenwärtigen Stande der Forschung reicht. Es ist sowohl als Lehrbuch wie als Nachschlagewerk gedacht. Im Hinblick auf diesen doppelten Zweck ist die Darstellung in zwei Kurse gegliedert. Der einführende Kurs umfaßt im wesentlichen die Theorie der separierbaren Systeme sowie Grundbegriffe und einfache Anwendungen der Theorie nichtseparierbarer Systeme. Hier werden nur elementare Kenntnisse vorausgesetzt, und es ist besonders Wert auf eine ausführliche, den Bedürfnissen des Anfängers Rechnung tragende Darstellung gelegt. Der zweite Kurs (dessen Paragraphen durch Sterne gekennzeichnet sind) entwickelt die Theorie in voller Allgemeinheit auf klassischer und quantenmechanischer Grundlage mit besonderer Berücksichtigung der modernen Probleme.

Das Werk gibt einen vollständigen Überblick über den gegenwärtigen Stand der statistischen Thermodynamik. Die zum großen Teil in Form der Originalarbeiten zitierte Literatur ist bis Anfang 1955 berücksichtigt. Zahlreiche Gegenstände sind überhaupt zum erstenmal hier in einem solchen Rahmen dargestellt (u. a. Theorie der molekularen Verteilungsfunktionen, Berechnung der quantenstatistischen Verteilungsfunktion, Transformationstheorie der Verteilungsfunktionen, Theorie der Phasenumwandlungen, Lichtstreuung von Vielkomponentensystemen, reales Gas aus vielatomigen Molekülen, Born-Greensche Theorie, Onsagersche Theorie des Ising-Modells, Kirkwoodsche Theorie der Rotationsumwandlungen, Kirkwoods Berechnung der radialen Verteilungsfunktion von Flüssigkeiten, Schmelztheorie von Kirkwood und Monroe, Orientierungseffekte in Lösungen, neuere Entwicklung der Theorie starker Elektrolyte). Im Hinblick auf die große Mannigfaltigkeit der Methoden hat der Verfasser besonders Gewicht darauf gelegt, die Theorie als einheitliches Ganzes darzustellen und die Beziehungen der Teile untereinander klar herauszuarbeiten. Nur auf einer solchen Grundlage ist eine kritische Beurteilung der meistens unentbehrlichen Näherungsverfahren möglich. Bei der Behandlung der neueren Probleme schließt die Darstellung sich meistens an eine bestimmte Originalarbeit an, die sehr ausführlich besprochen wird, um dem Lernenden nicht nur zu zeigen, was gemacht wird, sondern auch wie es gemacht wird. Weitere Arbeiten zu dem gleichen Problem werden dann kürzer referiert. Die Ergebnisse der Theorie werden an Hand eines umfangreichen experimentellen Materials diskutiert, bei dessen Auswahl neuere Experimentalarbeiten besonders berücksichtigt wurden.

Um die Lektüre des Buches zu erleichtern, sind die wichtigsten mathematischen Hilfsmittel in knapper Form in einem Anhang zusammengestellt. Dort sind auch einige Zwischenrechnungen wiedergegeben, die im Text übergangen wurden, um den wesentlichen Gedankengang nicht zu unterbrechen. Ein ausführliches Sachregister und ein Namenregister erhöhen die Brauchbarkeit als Nachschlagewerk.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG